ANNÉE 1965

Série A N° 4640
N° d'ordre 5427

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Jean CHARPENTIER

Licencié ès sciences
Docteur en médecine

PREMIÈRE THÈSE. — ETUDE NEURO-PHARMACOLOGIQUE ET ELECTROPHYSIOLOGIQUE DU COMPORTEMENT A LA DOULEUR CHEZ LE RAT.

DEUXIÈME THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 12 Octobre 1965 devant la Commission d'Examen

MM.	A. SOULAIRAC	Président
	P. BUSER	Examinateurs
	E. CORABŒUF	
	M. DAVID	Invité

PARIS
LIBRAIRIE ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—

1965

ANNÉE 1965

Série A N° 4640
N° d'ordre 5427

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Jean CHARPENTIER

Licencié ès sciences
Docteur en médecine

PREMIÈRE THÈSE. — ETUDE NEURO-PHARMACOLOGIQUE ET ELECTROPHYSIOLOGIQUE DU COMPORTEMENT A LA DOULEUR CHEZ LE RAT.

DEUXIÈME THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 12 Octobre 1965 devant la Commission d'Examen

MM. A. SOULAIRAC		Président
P. BUSER	}	Examinateurs
E. CORABŒUF	}	
M. DAVID		Invité

PARIS
LIBRAIRIE ARNETTE
2, Rue Casimir-Delavigne, 2

—

1965

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

BRELOT	T	Analyse supérieure.
PRENANT	T	Anatomie et histologie comparée.
GRASSE	T	Evolution des êtres organisés.
PREVOST	T	Chimie organique
WYART	T	Minéralogie et cristallogie.
TEISSIER	T	Zoologie.
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay).
AUGER	T	Physique quantique et relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.
N...	T	Géométrie supérieure.
COULOMB	T	Physique du globe
Mlle COUSIN	T	Biologie animale (S.P.C.N.).
CHRETIEN	T	Chimie minérale.
BOCQUET	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).
EPHRUSSI	T	Génétique.
RIVIERE	T	Géologie (S.P.C.N.) et sédiment (Orsay).
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).
LUCAS R.	T	Recherches physiques.
THOMAS A.	T	Biologie cellulaire.
ARNULF	T	Optique appliquée.
MORAND	T	Physique enseignement.
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).
FORTIER	T	Mécanique exp. des fluides.
DRACH	T	Zoologie.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHORN	T	Botanique.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).
Mlle GAUCHOIST		Chimie physique.
THELLIER	T	Physique du globe.
L'HERITIER	T	Biologie générale (Orsay).
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).
FONCIN	T	Mécanique générale.
DU BREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
QUELET	T	Chimie organique.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
JUNG	T	Géologie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électrique.
WIEMANN	T	Chimie organique et structurelle.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste (Orsay).
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES	T	Théorie physique.
AMIEL	T	Chimie générale.
HOCART	T	Minérallogie et cristallogie.
J.P. MATHIEU	T	Physique optique.
COUTEAUX	T	Cytologie.
MAY	T	Zoologie.
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et topologie.
FELDMANN	T	Biologie végétale marine.
GUINIER	T	Physique des solides (Orsay).
JOST	T	Physiologie comparée.
FORTET	T	Calcul des probabilités et physique mathématiques.
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et intégral.
CHOUARD	T	Physiologie végétale.
MALAVARD	T	Aviation (technique aéronautique).
NORMANT	T	Synthèse organique.
BENARD	T	Chimie minérale.
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).
DUGUE	T	Statistique mathématiques.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie végétale appliquée.
Mlle LE BRETON	T	Physiologie de la nutrition.
LELONG	T	Application de l'analogie à la géométrie.
DEVILLERS	T	Anatomie et histologie comparée.
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
FRANCON	T	Physique (S.P.C.N.).
GLANGEAUD	T	Géographie physique et géologie.
DODEMENT	T	Mathématiques (M.G.P.).
PISOT	T	Technique mathématique de la physiologie.
ROCH	T	Géologie.
SCHATZMANN	T	Astrophysique.
TERMIER	T	Géologie générale.
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
LENNUIER	T	Physique (M.G.P.).
RIZET	T	Génétique (Orsay).
ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
Mme TONNELAT	T	Physique théorique.
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
SOUCHAY	T	Chimie générale.
AIGRAIN	T	Electro technique générale.
BRUSSET	T	Chimie systématique.
M. LEVY	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
Mme CHAIX	T	Chimie biologique.
Mme HUREL PYT		Biologie végétale (P.C.B.).
PANNETIER	T	Chimie générale.
BRUN	T	Mécanique des fluides I.
LEDERER	T	Chimie biologique (Orsay).
Mme DUBREIL	T	Mathématiques (agréga.).
Mme LELONG	T	Mathématiques II (E.N.S.).
BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
COTTE	T	Physique électricité.
DUBOIS J.E.	T	Chimie organique.
LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.).
MICHEL A.	T	Chimie minérale (Orsay).
OLMER	T	Energétique générale.
ROUAULT	T	Electricité (Orsay).
GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
BARCHEWITZ	T	Chimie physique.
BROSSEL	T	Physique atomique.
BUSER	T	Physiologie comparée.
CAMUS	T	Physiologie végétale.
CASTAING	T	Physique II thermo (Orsay).
CURIEN	T	Minérallogie et cristallogie.
MOYSE	T	Physiologie végétale (Orsay).
Mme CHARNIAUX-COTTON	T	Evolution des êtres organisés.
POSSOMPES	T	Zoologie.
PULLMANN	T	Chimie quantique.
TEILLAC	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
TONNELAT	T	Biologie physico chimique (Orsay).
VILLE	T	Econométrie.
WILLEMART	T	Chimie (P.C.B.).
DODE	T	Chimie (Orsay).
FREYMANN	T	Recherches physiques.

GUINOCHET	T	Biologie végétale (S.P.C.N.) (Orsay).
ROLLET	T	Chimie minérale.
Mlle JOSIEN	T	Chimie (S.P.C.N.).
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
ARNOULT	T	Electronique (Orsay).
CHAPELLE	T	Physique I (Orsay).
DELANGE	T	Mathématiques I (Orsay).
DENY	T	Mathématiques générales (Orsay).
GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides.
LUCAS	T	Géologie.
ALLARD	T	Chimie physique.
BERTHELOT	T	Physique des particules fondamentales (Orsay).
BRICARD	T	Météorologie et physique de l'atmosphère.
Mme ALBE FESSARD	T	Psychophysiologie.
MARECHAL	T	Optique théorique et appliquée.
KIRRMANN	T	Théories chimiques.
CHADEFAUD	T	Botanique.
LENDER	T	Biologie animale (S.P.C.N.) (Orsay).
MAGAT	T	Physico chimie des radio éléments.
Mlle QUINTIN	T	Electrochimie.
MONOD	T	Chimie du métabolisme.
BENOIT	T	Physiologie animale (Orsay).
DE POSSEL	T	Analyse numérique.
CHARLOT	T	Chimie analytique.
LEMEE	T	Ecologie végétale (Orsay).
GUERIN	T	Chimie (M.P.C.) (Orsay).
CHATELET	T	Chimie (P.C.B.).
JEAN	T	Physiologie nucléaire (Orsay).
MATTLER	T	Physique (S.P.C.N.).
BERGERARD	T	Zoologie (Orsay).
BERTEIN	T	Electronique (Orsay).
BOUISSIERES	T	Radiochimie.
Mme COUTURE	T	Thermo et méca physique.
ELLEMBERGER	T	Géologie des grandes régions du globe (Orsay).
FRANC	T	Biologie animale (P.C.B.).
SCHNELL		Botanique tropicale.
STLKOWSKI	T	Physiologie végétale.
ACHER	T	Chimie biologique.
BAUDOIN	T	Biologie animale (P.C.B.).
BEAUMONT		Biologie animale (S.P.C.N.).
BLAMONT		Géophysique ionosphère.
BOUREAU	T	Botanique.
CURIE D.		Physique (M.G.P.).
DURAND DELGA	T	Géologie.
FREON	T	Chimie organique (Orsay).
HELLER	T	Physiologie végétale.
TORTRAT	T	Calcul des probabilités.
CAILLEUX	T	Géologie (S.P.C.N.).
MAGNAN		Physique électricité.
DAUDEL	T	Mécanique ondulatoire appliquée à la chimie théorique et à la physique nucléaire.
Mlle FOURCROY		Biologie végétale (S.P.C.N.).
Mme CHOQUET		Mécanique analytique et mécanique céleste.
Mlle VEIL	T	Physiologie générale.
LWOFF	T	Microbiologie.
SIESTRUNCK	T	Mécanique physique et expérimentale.
LACOMBE	T	Métallurgie des métaux nucléaires (Orsay).
BROCHARD	T	Physique (P.C.B.) (Orsay).
CABANNES	T	Mécanique générale.
LESIEUR	T	Mathématiques I (Orsay).
MAZET	T	Mécanique générale (Orsay).
CAIRE		Géographie physique et géographie dynamique.
COMOLET		Mécanique des fluides.
CORABOEUF	T	Physiologie animale (Orsay).
DELLOUE	T	Physique de l'exosphère.
GORENFLOT		Botanique II (Orsay).
HOUILLON		Biologie animale (P.C.B.).
JULLIEN J.		Chimie (S.P.C.N.) (Orsay).
MALGRANGE	T	Technique mathématique de la physiologie (Orsay).
OLIVIER		Antropologie.
NOZERAN	T	Botanique II (Orsay).
BLANC-LAPIERRE	T	Physique (E.N.S.) (Orsay).
CHEVAUGEON	T	Botanique (Orsay).
KAHANE	T	Mathématiques (Orsay).
SAMUEL	T	Mathématiques (E.N.S. féminines).
KOURGANOFF	T	Astronomie (Orsay).
THIRY	T	Mécanique céleste.
ABELES		Physique (S.P.C.N.).
AMAT	T	Physique (P.C.B.).
AUBOIN	T	Géologie.
Mme BENOIT-GUEUTAL	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
BOUGIS		Biologie marine Villefranche-sur-Mer.
BRUHAT	T	Mathématiques (M.P.C.).
BRUNN	T	Géologie historique (Orsay).
CHABBAL	T	Physique (M.G.P.) (Orsay).
DEHEUVELS	T	Mathématiques propédeutiques.
FRIEDEL	T	Physique des solides (Orsay).
M. JULIA	T	Etude des moléculaires complexes.
D'ESPAGNAT	T	Physique théorique (Orsay).
FURON	T	Géologie (S.P.C.N.).
Mme GANS	T	Génétique.
GENEVES		Biologie végétale (P.C.B.).
GUILBERT		Physique (C.U.S.) (Orléans).
HUPE	T	Pétrographie.
HOLLANDE	T	Biologie générale.
LIONS	T	Analyse numérique.
MAITTE	T	Chimie (P.C.B.).
MEYER		Physique propédeutique.
NICOLAS		Géologie appliquée.
PANIGEL		Biologie générale.
RAVIER		Pétrographie.
ROSEAU	T	Mécanique théorique des fluides électroniques.
ROUBINE		
SILBER	T	Chimie (P.C.B.).
UEBERSFELD	T	Electronique.
YVON	T	Théories physiques.
HERVE	T	Mathématiques.
NERON	T	Math. (M.P.C.) (Orsay).
Mme PECKER WIMEL	T	Astrophysique.
BALKANSKY		Physique (M.P.C.).
LE CORRE	T	Electricité.
DELCROIX	T	Physique théorique (Orsay).
GOURDIN		Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
LEHMANN	T	Physique expérimentale des hautes énergies.
NATAF	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
ECHALIER		Biologie animale (P.C.B.).
BARRAUD		Physiologie cellulaire.
LIORET		Physiologie végétale (Orsay).
DARS		Géologie structurale et géologie appliquée.
CAMEFORT	T	Botanique (Agrégation).
VICHNIEWSKY	T	Mécanique industrielle électronique (Orsay).
BLAQUIERE		
ARNOUS	T	Physique théorique chimie (C.S.U. Orléans).
TATIBOUET		
MALLIAVIN	T	Mathématiques propédeutiques (Orsay).
GAUDEMAR		Chimie propédeutique.
PEREZ Y JORBA		Physique expérimentale des hautes énergies (Orsay).

DAVID	T	Chimie (agrégation Orsay).
BROUSSE	T	Mécanique théorique.
ROSCH	T	Astronomie.
GUY	T	Physique expérimentale.
LAZARD		Mathématiques (M.P.C.).
MOREL Pierre		Physique (M.P.C.).
ARSAC		Programmation.
LEFEBVRE		Chimie (M.P.C.).
CHAPEVILLE		Biochimie.
BENOIT		Physique (C.P.E.M.).
RIO		Chimie (C.P.E.M.).
JAUZEIN		Géologie (E.N.S)
PREVOST G.		BV (C.P.E.M.).
FAVARD P.		BA (C.P.E.M.).
VILKAS		Chimie (C.P.E.M.).
Mlle FICINI		Chimie (C.P.E.M.).
LEQUEUX		Astronomie.
COHEN TANNOUDJI		Physique (M.P.C.).
TAVERNIER		Physique (C.P.E.M.).
Mme ROIZEN		Physique (C.P.E.M.).
DURAND M.		BA (S.P.C.N.).
PASCAUD		Physiologie
Mme PETIT		BA (C.P.E.N.).
BROUSSE		Géologie (Orsay).
CAGNIAC		Physique (agrégation Orsay).
LEBERRE		Zoologie (Orsay).
SCHEFFER		Microbiologie (Orsay).
DE GENNES		Physique des solides (Orsay).
RIOU		Physique nucléaire expérimentale (Orsay).
CLAUSER		Chimie biologie (Orsay).
CHEVALIER		Physiologie animale (Orsay).
JANCOVICI		Physique atomique (Orsay).
FALK-VAIRANT		Physique nucléaire (Orsay).
FETIZON		Chimie propédeutique (Orsay).
CERF		Mathématiques (Orsay).
LURCAT		Physique
RIGAUDY		Chimie (S.P.C.N.)
SIGWALT		Chimie (S.P.C.N.)
FOURNET		Electricité générale
COLLONGUES		Chimie (C P.E.M.)
DUBERT		Biochimie
LAVOREL		Biologie physico-chimique
MOREL F.		Physiologie comparée
TALBOT		Génétique chimique
Mme NOUGAREDE		Botanique
FRANÇOIS		Zoologie
IVANOFF		Océanographie physique
CADIOT		Chimie organique
BARUCH		Physique (propédeutique)
NOZIERES		Physique générale
BOK		Physique (propédeutique)
SLONIMSKI		Génétique

Secrétaire général .....R. POULAIN

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

AVANT-PROPOS

Au terme de ce travail, je tiens à remercier Monsieur le Professeur SOULAIRAC, qui a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire de Psychophysiologie, me procurer les moyens de travail, et surtout me guider de ses conseils. Qu'il accepte l'expression de ma profonde admiration et de mon affectueux respect.

J'exprime aussi à Monsieur le Professeur BUSER et à Monsieur le Professeur CORABŒUF, auprès de qui j'ai trouvé l'accueil le plus ouvert, ma reconnaissance d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je suis heureux que Monsieur le Professeur DAVID ait accepté l'invitation de siéger à ce jury. Que ce me soit l'occasion de lui exprimer ma gratitude pour l'enseignement et les encouragements qu'il me donne depuis plusieurs années.

Que les techniciens du laboratoire soient également remerciés de l'aide qu'ils m'ont apportée, plus particulièrement Madame Lachaut, Messieurs Ernest et Gandon.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers ma femme, assistante à la Faculté des Lettres et Sciences Humaines de Lille, sans qui ce travail n'aurait pas été réalisé.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544307_0038

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES 3

La mesure de la douleur 3
La douleur trigéminale 15
Méthodes pharmacologiques 21
Méthodes neurologiques 22
Méthodes électroencéphalographiques 23
Méthodes histochimiques 25

CHAPITRE II

ETUDE PHARMACOLOGIQUE 29

Les analgésiques centraux. Morphine, péthidine, dextromoramide 30
Le noyau salicylé 47
L'imipramine 58
Un dérivé de l'iminostilbène 63
Interprétation générale de l'action des analgésiques 69
Hypothèses de plusieurs niveaux d'intégration des réactions à la douleur 78

CHAPITRE III

ETUDE ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIQUE 83

Modifications de l'activité cérébrale sous l'influence d'un stimulus douloureux 84
Modifications de l'activité cérébrale sous l'influence des drogues analgésiques : morphine, péthidine et dextromoramide 88
Modifications des rythmes cérébraux sous l'influence simultanée des analgésiques et d'un stimulus douloureux 97
Interprétation des résultats 99

Chapitre IV

Etude neurologique 105

Effet des lésions nerveuses 107

Effet des lésions réticulaires mésencéphaliques 107

Effet des lésions de la partie médiane du noyau amygdalien 111

Effet des lésions de la partie latérale du noyau amygdalien 114

Effet des lésions de la région du noyau antérieur du thalamus 118

Effet des lésions réticulaires thalamiques 122

Effet des lésions frontales 126

Interprétation des résultats 130

Chapitre V

Etude histo-chimique 141

Effet de l'ésérine, de l'atropine et des analgésiques morphiniques sur l'activité acétylcholinestérasique de certaines structures cérébrales 144

Localisation de l'action des analgésiques au niveau de la cellule 151

Variation de l'activité cholinestérasique à l'intérieur d'une même structure 154

Chapitre VI

Réalisation d'une nouvelle méthode polygraphique de mesure et d'analyse de la réaction a la douleur chez le rat 157

Disposition générale et techniques 158

Résultats de cette méthode de mesure automatique 164

Résumé et conclusion 173

Summary and conclusion 177

Bibliographie 181

INTRODUCTION

Il convient de distinguer deux aspects d'une même réalité : la douleur et la souffrance. La douleur est un phénomène essentiellement physiologique ; c'est l'ensemble des mécanismes qui amènent une stimulation nociceptive jusqu'au niveau de la sensation. La souffrance est, au contraire, un phénomène essentiellement psychique ; c'est l'intégration d'une sensation douloureuse dans un contexte psychologique.

Si l'on veut pousser plus loin l'analyse, il faut se rendre compte qu'un stimulus en soi n'est pas douloureux ; il ne le devient qu'en fonction de l'organisme qui le reçoit. La douleur est une qualité de la perception, quelle qu'en soit la cause. Elle n'existe pas comme un phénomène autonome qui aurait, comme la vision ou l'audition, un excitant spécifique, des voies et des centres nerveux particuliers. Ce n'est qu'une certaine modalité de la sensation qui lui donne un caractère pénible. Cette modalité propre constitue le problème central de l'étude de la douleur.

En expérimentation, on ne peut se baser sur la notion de nociceptivité. Selon les conditions expérimentales, un stimulus nociceptif peut faire apparaître des manifestations de plaisir, de même qu'un stimulus neutre peut entraîner le même comportement qu'un stimulus nociceptif. On ne peut non plus se baser sur la notion de seuil douloureux, car la douleur à la limite de perception n'a certainement pas la même signification qu'une douleur intense ; ce sont deux phénomènes distincts.

Puisqu'on ne peut se fonder ni sur les caractères du stimulus, ni sur les conditions expérimentales, il faut, pour être certain de cerner le phénomène douloureux, étudier l'ensemble des réponses, la séquence des réactions déclenchées par une stimulation, c'est-à-dire tenir compte de tout le comportement de l'animal sous l'influence de la douleur.

Enfin, un phénomène aussi complexe ne peut être abordé par une seule méthode : aussi perfectionnée soit-elle, elle n'examine qu'un seul aspect du mécanisme de la douleur. C'est pourquoi nous avons employé plusieurs techniques expérimentales, dans l'espoir de trouver entre leurs résultats des concordances qui les rendent plus significatifs.

Le problème a été de quantifier un comportement aussi complexe et insaisissable en apparence que le comportement douloureux ; nous avons établi un certain nombre de critères applicables à des douleurs aussi différentes que la douleur cutanée d'origine coccygienne et la douleur trigéminale. Ces critères nous ont d'abord permis d'analyser l'action de quatre types d'analgésiques, de façon à ébaucher une classification de ces substances selon leur effet sur le comportement. En utilisant les méthodes électroencéphalographiques habituelles, nous avons recherché s'il existait un rapport entre certaines composantes du comportement et l'activité électrique de quelques structures encéphaliques, sous l'influence de la douleur et des grands analgésiques. Nous avons dû vérifier, par une méthode histochimique que nous avons partiellement modifiée, que ces analgésiques modifiaient réellement l'activité cholinestérasique cérébrale, ainsi que nos études pharmacologiques et électroencéphalographiques nous le faisaient prévoir. Pour préciser le rôle de certains centres nerveux dans l'intégration de la douleur, nous avons provoqué un certain nombre de lésions localisées et mesuré leurs effets sur le comportement douloureux. Les techniques comportementales sont donc au centre de ce travail. Pour les rendre plus objectives, et pour prouver qu'un comportement même complexe est accessible à l'analyse et à la quantification, nous avons mis au point une méthode d'enregistrement automatique de toutes les réponses de l'animal, qui supprime toute intervention de l'expérimentateur dans l'appréciation du comportement à la douleur.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES

La mesure de la douleur

PRINCIPE.

Depuis que WEBER, en 1846, a découvert une relation simple entre le stimulus et la sensation, de nombreuses recherches ont essayé d'établir une relation identique à propos de la douleur. La plus précise semble avoir été celle de HAUGEN et LIVINGSTON (1953) qui, employant la technique de la chaleur radiante chez l'homme, ont pensé avoir montré l'existence, entre le seuil de perception et le maximum tolérable, de 21 degrés dans le caractère pénible de la sensation, relativement bien reliée à l'intensité du stimulus ; mais leurs recherches ultérieures les ont fait douter de leurs premiers résultats. La difficulté est encore plus grande si, s'éloignant de la sensation pure, on étudie la réaction à un stimulus nociceptif chez l'animal. On dispose pour provoquer une douleur de multiples moyens dont on sait faire varier l'intensité, mais on ne sait pas mesurer objectivement une réaction aussi complexe. Il faut reconnaître qu'on n'a pas encore trouvé de relation simple entre l'intensité de la douleur et l'importance de sa cause.

Il est de même très difficile de comparer la douleur expérimentale chez l'animal à la douleur pathologique chez l'homme. Or, c'est un des soucis essentiels des pharmacologistes que de trouver une analogie entre l'effet des drogues sur l'animal de laboratoire et leur action chez l'homme qui souffre. Il est encore plus difficile de connaître le mécanisme interne de l'action des analgésiques sur ce phénomène inconnu qu'est la douleur.

Pourtant, Beecher (1957) dénombrait déjà 240 méthodes de mesure de la douleur, utilisant la chaleur, l'électricité, des moyens mécaniques ou des produits chimiques. Mais il concluait (1959, p. 189) qu' « aucun rapport sûr n'a été établi entre l'action d'agents analgésiques et le seuil de la douleur expérimentale chez l'homme. Le rapport est meilleur pour l'animal, mais encore loin d'être parfait ».

On est amené à se demander quelles sont les causes de ce relatif échec dans l'étude de la douleur et des analgésiques. Pour nous limiter à notre problème, nous n'envisagerons que la mesure expérimentale chez l'animal.

On peut distinguer deux types de méthodes. Certaines s'adressent à un point unique et très particulier de la sensation douloureuse : le seuil de réaction de l'animal, qui est très comparable au seuil de sensation chez l'homme. Or, il semble évident qu'une telle douleur, à la limite de sa perception, a des conséquences physiologiques et surtout psychologiques très différentes de celles d'une douleur intense. Il est probable, et nous pensons pouvoir le montrer, que ce ne sont pas exactement les mêmes mécanismes d'intégration centrale qui interviennent dans les deux cas. Imaginons une physiologie de la vision qui ne serait établie que par l'étude du seuil de perception lumineuse. Le seul paramètre utilisé est l'intensité du stimulus, et la douleur se mesure en unités physiques : chaleur, intensité électrique, pression.

D'autres méthodes utilisent un stimulus douloureux constant, habituellement faible, juste au-dessus du seuil, et mesurant le temps de réaction de l'animal. Le paramètre est alors une durée celle qui s'écoule entre le début du stimulus et le début de la réaction de l'animal. Toutefois, cette latence n'est qu'un aspect de la réaction à la douleur et un aspect secondaire très éloigné des processus affectifs que l'on voudrait mesurer.

En créant ces méthodes qui cherchent à mesurer le seuil et le temps de latence, les physiologistes semblent considérer la douleur comme un réflexe dont on connaît la voie neurologique et la réponse. Or la douleur, même sur le plan expérimental, est infiniment plus compliquée : elle met en jeu, dès qu'elle est un peu forte, l'ensemble du système nerveux et du psychisme. Elle déclenche, même chez l'animal, des réactions variées et complexes. Il faut donc considérer la douleur comme

un ensemble de réactions biochimiques, viscérales, motrices et psychiques relativement coordonnées, déclenchées et orientées par un stimulus ; en d'autres termes, il faut admettre que la douleur est un comportement. Nous avons donc cessé de considérer la douleur à un seul de ses niveaux d'intensité, et dans une seule des réponses qu'elle provoque. Nous avons élaboré une méthode fondée sur des principes différents : l'exploration de la réactivité de l'animal à tous les niveaux de la sensation douloureuse et l'examen de toutes les composantes de son comportement. Dans ce but, notre méthode utilise une large gamme de stimuli douloureux, depuis le stimulus qui ne donne qu'une réponse incertaine jusqu'à celui qui provoque une réponse maxima, de façon à explorer toute la sensibilité et la réactivité de l'animal.

La réaction de l'animal n'est pas exprimée en une seule variable, mais décomposée en ses différents éléments, qui sont eux-mêmes quantifiés. Enfin l'état post-réactionnel, c'est-à-dire l'état d'excitation qui suit un stimulus douloureux, est repéré.

Les conditions expérimentales habituelles nous paraissent introduire une autre cause d'erreur. Un grand nombre de méthodes, en effet s'adressent à des animaux placés dans des conditions très éloignées de leur état normal : on attache l'animal sur une table, on trépane une dent, on l'enferme dans une cage étroite, on le laisse tomber dans un bocal. Or, ces situations constituent déjà des agressions qui modifient l'état affectif des animaux. On sait, par exemple, que la simple immobilisation est capable de faire apparaître des ulcérations gastriques. Le stimulus douloureux est alors mêlé à un certain nombre d'autres stimulations qui vont affaiblir ou amplifier la réaction que l'on veut mesurer. C'est pourquoi il nous semble essentiel, comme dans toute étude d'un comportement, de laisser l'animal libre, dans une ambiance dont il a l'habitude, et en évitant les stimuli externes qui peuvent le perturber.

Technique.

Nos mesures ont été faites sur le *rat mâle adulte*, d'un poids moyen de 300 grammes environ.

Deux races différentes ont été utilisées : le rat blanc de souche Wistar et le rat noir et blanc de souche Long Evans.

Les animaux étaient amenés dans le laboratoire plusieurs jours avant la première mesure et ils y restaient pendant toute la durée de l'expérience.

Pour la mesure, les animaux étaient placés dans une cage du même type que celle où ils vivent habituellement, quoique plus grande. D'ailleurs, l'animal, après un temps d'exploration, devient parfaitement calme et parfois s'endort. La présence des électrodes sur la queue le laisse indifférent.

Les électrodes sont faites de deux fils souples, dont l'extrémité dénudée est enroulée sur la queue du rat, baignée de sérum physiologique pour assurer un contact constant, et isolée. L'électrode positive est placée à 1 cm de la base de la queue, l'électrode négative à 1,5 cm en arrière.

Le stimulus douloureux est délivré sous forme *de chocs électriques* rectangulaires, d'une durée de 10 millisecondes. Le voltage du seuil est la seule variable. La résistance du circuit dans lequel est placé le rat est mesurée : elle est de 15.000 Ω en moyenne (avec un écart type de 2.000 Ω). Comme les chocs électriques sont donnés de 10 à 150 volts, l'intensité du courant reçu par le rat varie de 0,66 à 10 milliampères. L'intensité la plus faible est du même ordre que celles qu'utilisent différents auteurs lorsqu'ils veulent obtenir la fuite d'un animal posé sur une grille électrifiée. L'intensité la plus forte est, au contraire, notablement supérieure, entraînant des effets très différents. Chaque stimulation de l'animal est séparée de la précédente par un intervalle variable, de 30 secondes environ.

Il nous fait justifier le choix du voltage du stimulus comme seule variable. Depuis plus de 30 ans, s'est établie une discussion pour savoir quel paramètre physique il convenait d'employer pour quantifier la stimulation électrique chez l'animal. Dans un travail original, Muenzinger et Mize (1933) mesuraient la résistance du corps de rats reposant par leurs pattes sur une grille de cuivre ; ils pensaient que la résistance était constante quand on faisait varier le stimulus, mais que cette résistance variait d'un animal à l'autre. Ils avaient donc conclu que le meilleur paramètre était l'intensité du courant. Ce fut également l'opinion de Lorge (1935), à propos d'une étude physiologique différente. D'autres, pensant éliminer les variations de la résistance d'un rat à l'autre, ont préféré

utiliser une puissance constante (Forbes et Bernstein, 1935 ; Hill et coll., 1952). D'autres, enfin, pour obtenir une excitation stable au niveau des points de contact, ont utilisé une densité de courant constante (Forbes et coll., 1935 ; Jackson et Riess, 1934).

Il semble, en fait, que tous ces travaux soient criticables sur un point capital : les résistances des animaux étaient mesurées avec des courants très faibles. Et les auteurs cités admettaient implicitement que la résistance était constante quelle que soit l'intensité du courant. Or il n'en est rien. Campbell et Teeghtsoonian (1958) ont montré que, quelle que soit la forme du courant électrique utilisé, la résistance du rat baisse quand l'intensité du stimulus augmente. Ils l'ont démontré avec du courant alternatif à voltage constant, ou à intensité constante, ou à impédance corrigée, et avec du courant continu à intensité constante ou à voltage constant. La variation est importante, puisque la résistance baisse de 250 kΩ depuis le seuil de réaction jusqu'à 5 KΩ au moment de la tétanisation (leurs rats étaient posés sur des grilles en cuivre).

Il apparaît donc que le paramètre que nous avons choisi : le voltage, n'est ni plus ni moins criticable que les autres. Ces conclusions doivent nous rendre prudent quant au crédit à accorder aux calculs d'intensité, qu'il s'agisse des nôtres ou de ceux d'autres auteurs. Il faut cependant remarquer que, dans notre technique, le courant ne traverse pas le corps entier de l'animal, mais seulement 1,5 cm de sa queue, et que les variations de résistance au niveau de la peau sont en grande partie éliminées par le fait que les électrodes baignent dans le sérum physiologique.

Trois mesures distinctes de la réaction a un stimulus douloureux ont été utilisées.

1° *La mesure du seuil de réaction.*

Le stimulus est un choc électrique, donné de 5 en 5 volts. Chaque voltage est présenté 10 fois pour une même mesure, de façon à permettre un calcul statistique plus précis. Le critère est la première réaction apparente de l'animal : habituellement le sursaut, parfois la fuite, exceptionnellement le cri. Pour

établir la méthode, quatre mesures séparées par une dizaine de jours ont été faites sur un groupe de 10 rats. Les résultats ont montré :

a) La stabilité dans le temps. Pour le groupe, le seuil était à 28 ± 0,7 volts, sans variation d'une mesure à l'autre significative au seuil P = 0,10. Pour chaque rat, pris individuellement, la variation dans le temps était de 10 %, également sans signification statistique.

b) La stabilité d'un rat à l'autre. Calculé sur les quatre mesures, le seuil moyen de chaque animal montrait un écart inférieur à 10 % autour de la moyenne : 28 ± 2,4 volts, sans signification statistique au seuil P = 0,10.

On peut penser que, dans les conditions expérimentales où nous nous étions placés, cette mesure aurait pu nous donner des résultats utilisables.

En fait, après l'avoir employée au début de notre recherche, nous l'avons abandonnée, car elle ne nous donnait qu'un renseignement isolé et non l'analyse d'un comportement.

2° *La mesure et l'analyse de la réaction à un stimulus douloureux variable.*

Le stimulus est un choc électrique de 10 millisecondes. Les chocs sont donnés avec des voltages différents de 10 à 150 volts, c'est-à-dire depuis des stimuli faibles, au-dessous du seuil jusqu'à des stimuli très forts, bien au-dessus du seuil. On utilise les échelons suivants : 10, 20, 30, 40, 50, 70, 90, 110, 130 et 150 volts. Après essai, les voltages intermédiaires ont été supprimés, car, étant trop rapprochés, ils ne donnaient aucun renseignement supplémentaire. Au contraire, pour une seule mesure, trois chocs sont donnés à chacun des échelons indiqués. Au début, chaque échelon était présenté 5 fois, mais nous avons montré qu'en fait en 3 fois les variations dans les réponses de l'animal étaient déjà très atténuées. Au total, pour une mesure, 10 stimuli de 10 à 150 volts sont présentés 3 fois au hasard, ce qui fait qu'une mesure représente, en fait, 30 stimulations différentes.

La réaction du rat est mesurée en tenant compte de toutes ses composantes. A l'expérience, quatre types de réponses seulement sont apparus, quels que soient la race, le sexe et l'âge des rats : le sursaut, la fuite, le cri et la morsure des électrodes.

Pour quantifier la réaction, il suffit de donner un barème à chacun de ces facteurs :

— pour le sursaut :
- mouvement de la tête 1
- mouvement de tout le corps 2
- saut, les 4 pattes quittant le sol 3

— pour la fuite :
- le rat remue sans faire un pas 1
- le rat fait un pas ou tourne sur place (déplacement des 4 pattes) 2
- le rat fait plusieurs pas (translation nette) 3
- le rat se déplace très vite ou grimpe sur les parois de sa cage 4

— pour le cri :
- cri faible, juste audible 1
- cri net, bien audible, simple 2
- cri prolongé ou répété 3

— pour la morsure des électrodes :
- le rat dirige le museau vers le fil 1
- le rat prend le fil dans sa gueule ou le mord une fois 2
- le rat mord le fil à plusieurs reprises 3

Il ne faut pas ignorer la part d'arbitraire qui existe dans cette quantification. Ce ne sont que des unités autonomes, et qui ne sont pas comparables entre elles : la valeur 2 pour le sursaut et pour le cri, par exemple, ne signifie nullement que la réaction soit égale ni même équivalente. Mais elle réalise un repérage précis, et pour chacun des facteurs, elle donne une image réelle de son importance. Et la somme des quatre facteurs permet d'avoir une valeur globale de l'intensité de sa réaction. Cette quantification a encore plus de valeur quand il s'agit de comparer un rat à lui-même et de voir sur quels facteurs une drogue et une lésion nerveuse agissent.

D'autres expérimentateurs ont également essayé de mesurer les réactions complexes d'un animal, ou plus exactement de référer les diverses réponses à un stimulus et de les ordonner dans une gamme de valeur. La plus précise de ces études est

peut-être celle de Brady et Nauta (1953), qui étalonnent la réactivité d'un animal par une échelle en 7 points ; ils mesurent simultanément l'acquisition et la rétention d'une réponse émotionnelle conditionnée, et la force du sursaut.

Mais il faut aussi citer des tentatives plus anciennes : celle de Stone (1932), celle de Tryon et coll. (1941).

Enfin, plus récemment, Jacob et Blozovski (1957) ont montré que des modifications qualitatives de la réaction se produisent quand le stimulus croît : employant la méthode de la plaque chauffante, ils remarquent que la souris lèche ses pattes si la température est basse, mais qu'elle fuit si la température est plus élevée.

Ces méthodes de repérage ou d'analyse de la réaction de l'animal donnent évidemment des résultats plus précis et plus variés que les seules mesures du seuil ou du temps de réaction.

Les résultats sont exprimés sous trois formes, susceptibles d'être traduites par une courbe ou un histogramme, et qui présentent chacune un aspect différent de la réaction à la douleur.

a) *La variation de la réaction en fonction du voltage.* On voit sur la fig. 1, établie à partir de la moyenne de deux mesures sur 10 rats, que la réaction croît avec le voltage. Tous

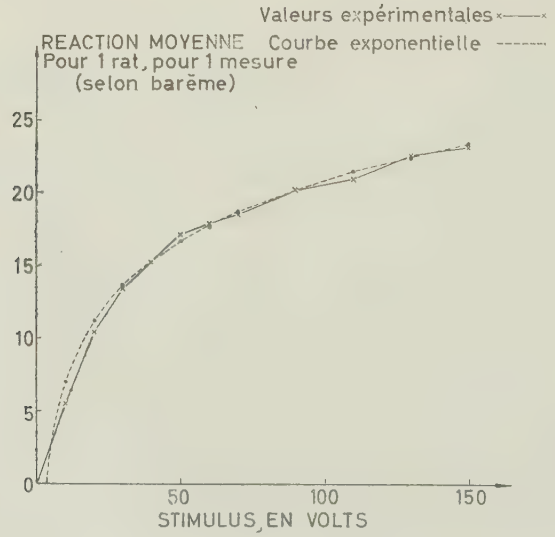


Fig. 1. — Variation de la réaction en fonction du stimulus.

les points de la courbe expérimentale sont assimilables à ceux de la courbe exponentielle théorique (aucune différence statistiquement valable au seuil P = 0,10, sauf pour 10 volts où le seuil est P = 0,05). Cette courbe permet de savoir si une modification de la réaction porte plus particulièrement sur les stimulations faibles ou sur les stimulations fortes.

b) *L'analyse de la réaction décomposée en ses quatre facteurs.* Cette analyse permet de reconnaître une modification isolée d'un ou deux facteurs.

c) *La composition relative de la réaction* en exprimant chaque facteur par son pourcentage par rapport à la réaction globalement calculée. Cette comparaison permet de discerner aisément, dans une modification globale de la réaction, le facteur le plus atteint et celui qui l'est moins.

Cette seconde technique de mesure et d'analyse de la réaction à un stimulus douloureux variable est celle qui a été le plus utilisée, car elle permet la meilleure étude d'un tel comportement. Lors de l'établissement de la méthode sur un groupe de 10 rats, nous avons montré que les résultats de la mesure étaient stables dans le temps : la variation d'une mesure à l'autre est, si l'on considère le groupe de 10 rats, inférieure à 1 %, et si l'on considère chaque rat isolément, inférieure à 10 %. Le calcul statistique montre qu'il n'y a aucune différence statistique entre les deux séries au seuil P = 0,10. Il existe évidemment des inégalités dans les réponses des rats, mais les écarts sont faibles, inférieurs à 16 % autour de la moyenne. Les divers rats d'une même série sont donc comparables. De plus, ces écarts sont stables : les rats qui réagissent le plus à la première série réagissent de même à la seconde, ce qui traduit non un état passager dû aux conditions expérimentales, mais une réelle différence d'excitabilité entre les animaux.

3° *La mesure de l'excitabilité après un stimulus douloureux.*

Cette mesure est basée sur l'observation suivante :

Si on envoie deux stimuli douloureux de même intensité, le second entraîne une réaction nettement plus importante que le premier. Cela traduit une augmentation des capacités de

réaction de l'animal. La première stimulation a donc accru l'excitabilité de l'animal. Cette constatation est à rapprocher de celle de Larsson (1960), qui a constaté chez l'homme des changements d'excitabilité après une stimulation de haute intensité. La technique consiste à envoyer 2 stimulations douloureuses séparées par un intervalle de temps connu. On a pris arbitrairement pour la première stimulation 75 volts, ce qui entraîne chez un animal normal une réaction complexe faite de sursaut, de fuite et de cri, bien mesurable. On envoie le deuxième choc à des intervalles donnés : 0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1, 2, 4, 6, 8, 10 secondes. En fait, après de nombreux essais, nous avons réduit le nombre de mesures et nous n'utilisons plus que les intervalles : 0,2, 0,6, 2, 6, 10 secondes. On recherche par la méthode des limites le voltage V qui donne une réaction équivalente à celle que donne la première stimulation de 75 volts. Ce voltage V est inférieur ou égal à 75.

On calcule l'excitabilité d'après le raisonnement suivant : pour que la réaction soit la même avec un stimulus plus faible, c'est que l'excitabilité est augmentée. Et le rapport des voltages mesure cette nouvelle excitabilité. En effet, soit R la réaction, E l'excitabilité, V le voltage du premier choc, E' et V' l'excitabilité et le voltage du deuxième choc,

$$\text{on a : } R = E \times V$$
$$\text{et } R = E' \times V'$$
$$\text{d'où : } E \times V = E' \times V'$$
$$E' = E \times V/V'$$

Si on admet que, pour un rat normal, $E = 100\ \%$ et comme on a pris pour référence $V = 75$ volts,

$$\text{on obtient } E\ \% = 75/V' \times 100.$$

Lors de l'établissement de la méthode, sur un groupe de 10 rats nous avons montré que cette mesure était stable dans le temps. La somme des taux d'hyperexcitabilité pour chaque temps, qui est un reflet de l'aire comprise entre la courbe et l'axe des abscisses qui, elle, mesurerait toute l'hyperexcitabilité, ne varie pas notablement : la variation d'une mesure à l'autre est inférieure à 9 % autour de la moyenne si on considère

le groupe, et inférieure à 10 % si on considère chaque rat individuellement. Ces variations sont sans valeur statistique au seuil P = 0,10.

Les résultats obtenus montrent qu'ils sont très comparables entre eux, puisque, pour chaque intervalle de temps, les taux d'hyperexcitabilité ne s'écartent que de 6 % autour de la moyenne.

Enfin, tous les points de la courbe expérimentale sont assimilables à ceux d'une courbe exponentielle théorique (fig. 2).

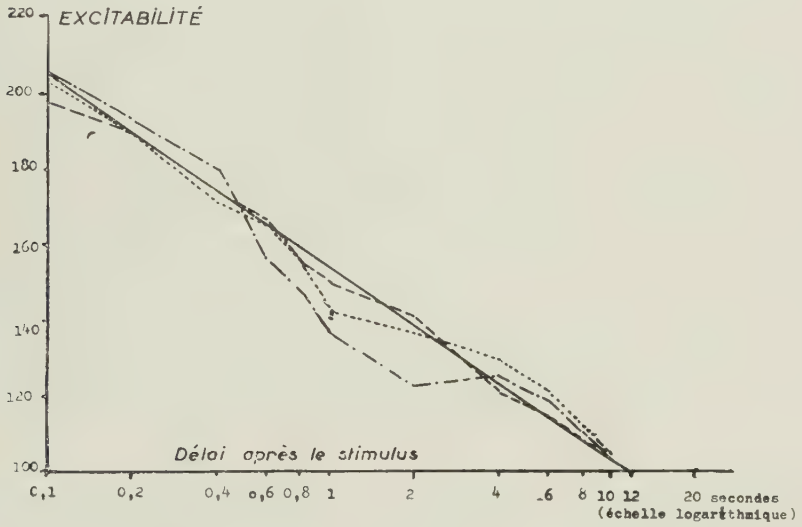


Fig. 2. — Variation de l'excitabilité après un stimulus douloureux.

En trait plein : la courbe exponentielle la plus proche des courbes expérimentales.

En trait-point : résultats de la première mesure.

En pointillé : résultats de la seconde mesure .

En tiré : résultats de la troisième mesure.

Le calcul statistique montre qu'il n'y a pas entre eux de différence significative au seuil P = 0,05.

Conclusions.

La réaction à la douleur apparaît comme un comportement complexe, mais analysable et quantifiable.

Il est remarquable que 4 types de réponses seulement soient apparus. Ces réponses sont parfaitement distinctes l'une de l'autre, entièrement indépendantes, capables de varier simultanément ou isolément, l'une pouvant disparaître pendant que l'autre s'accroît. Cette décomposition de la réaction à la douleur chez l'animal est la base de notre étude psychophysiologique. Elle a d'abord été établie sur quelques groupes de 10 rats, mais vérifiée sur plus de 300 mesures chez des rats normaux.

Considérant l'ensemble des résultats, on peut donner un schéma du comportement de l'animal après un stimulus douloureux. Si le stimulus est faible, au-dessous d'un certain seuil, l'animal ne réagit pas, même s'il perçoit une sensation quelconque. Si le stimulus est juste au-dessus de ce seuil, l'animal sursaute et se déplace, mais habituellement le cri ou la morsure des électrodes n'apparaissent pas encore. La réponse est une réaction motrice, mais non spécifique et sans caractère affectif apparent. Si le stimulus croît, la création croît également. Compte tenu de la manière dont nous mesurons la réaction, on peut dire que la réaction à la douleur croît proportionnellement au logarithme du stimulus. Il faut rapprocher ce résultat de la loi de Fechner qui relie de la même façon le stimulus et la sensation. En même temps, la composition de la réaction se modifie.

Le sursaut et la fuite sont plus intenses, mais surtout on voit apparaître le cri, réaction à caractère plus affectif, et la morsure des électrodes, réaction coordonnée qui nécessite une organisation temporo-spatiale et même finalisée, car son but est l'arrachement ou la section des électrodes.

Enfin, un stimulus assez intense s'accompagne d'une excitation centrale qui rend le rat environ deux fois plus réactif qu'à l'état normal. Cet accroissement d'excitabilité va diminuer de façon inversement proportionnelle au logarithme du temps écoulé et disparaître en 12 secondes environ.

Cette technique de mesure et d'analyse de la réaction douloureuse constitue déjà un pas dans l'étude de la douleur elle-même. Et elle est de plus un moyen précis et sensible d'en étudier les variations sous l'influence des conditions expérimentales.

*
* *

La douleur trigéminale

La méthode que nous venons de décrire produit une douleur mesurable et analysable, mais qui est provoquée dans un territoire bas situé, innervé par les nerfs coccygiens, et dans un organe sensible particulier, la peau. Pour rechercher dans quelle mesure les résultats qu'elle nous a donnés sont généralisables, nous avons essayé de provoquer une douleur aussi différente que possible. Nous avons choisi le territoire du trijumeau, nerf porteur de la sensibilité douloureuse le plus haut situé ; nous avons porté le choc électrique directement sur le tronc nerveux ; enfin, nous avons modifié la technique de stimulation elle-même.

Toutefois, les principes essentiels sont les mêmes : l'animal est entièrement libre dans une ambiance calme ; et nous avons mesuré et analysé son comportement sous l'influence d'un stimulus douloureux variable depuis le seuil jusqu'à la réaction maxima.

L'excitation est portée sur une grosse branche du trijumeau, facile à trouver et à isoler : le nerf sous-orbitaire. Deux électrodes de fil fin sont posées à demeure sur le nerf de la façon suivante : après anesthésie générale de l'animal, on incise la peau de la face supérieure du crâne et on rugine le périoste. On pose sur la face supérieure du crâne un petit contact mâle à deux fiches, qui est noyé dans une matière plastique et ainsi solidement fixé sur l'os. Deux vis augmentent l'adhérence de la matière plastique à l'os. A ces deux fiches de contact, ont été préalablement soudés deux fils fins et isolés. Par une incision sous-orbitaire, on attire ces deux fils en passant sous la peau. Après dénudation de leur extrémité, l'un des fils est enroulé sur le nerf, près de son émergence du trou sous-orbitaire ; l'autre fil est posé dans les filets qui s'épanouissent sous la peau. La mesure ne commence que trois semaines après l'opération, lorsque les tissus sont cicatrisés (fig. 3). Pour provoquer la douleur, on pose sur le contact mâle un petit contact femelle soudé à un câble fin relié au générateur. Cette technique introduit donc une part d'artifice, en particulier la découverte d'un nerf. Mais cet artifice est minime, puisque les animaux s'habituent parfaitement à porter ces électrodes indolores et bien

tolérées, et que certains les ont gardées pendant plus d'un an sans en paraître incommodés. En revanche, elle conserve aux animaux une entière liberté de mouvements.

Fig. 3. — Tête de Rat utilisé pour l'étude de la douleur trigéminale.

Le contact à deux fiches est fixé sur le crâne par une matière plastique. Les fils isolés passent sous la peau en avant de l'œil, pour rejoindre le nerf sous-orbitaire gauche. Au milieu des vibrices sectionnées, on aperçoit à peine la cicatrice cutanée (animal sacrifié 10 mois après la pose de ces électrodes).

La douleur est provoquée par des stimuli électriques rectangulaires d'une durée de 10 msec. Les stimuli ont été délivrés selon deux techniques différentes. Dans la première technique, pour une stimulation, le rat ne reçoit qu'un seul choc électrique, dont seul le voltage varie, comme dans la technique de production de la douleur cutanée. On donne des chocs de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70 et 90 volts. La résistance du circuit étant de 45.000 Ω en moyenne (avec un écart-type de 6.000 Ω), l'intensité du courant stimulant varie de 0,11 à 2 milliampères.

Dans la seconde technique, les stimuli sont groupés en salve de 1 à 10 chocs. Chaque choc a une durée de 10 msec. et est séparé du suivant par un intervalle de 90 msec. Le voltage est constant et fixé à 10 volts, l'intensité du courant est donc 0,22 milliampères. Seul varie le nombre de chocs groupés dans

une salve. Dans l'une comme dans l'autre technique, chaque stimulus est présenté 3 fois, ce qui, pour une seule mesure, représente, en fait, 33 stimulations pour la première technique (11 voltages présentés chacun 3 fois) et 30 stimulations pour la seconde technique (10 salves différentes présentées chacune 3 fois).

Comme pour la douleur cutanée, on a mesuré le comportement en décomposant la réaction en ses divers éléments et en les quantifiant. Quatre réponses différentes sont apparues après stimulation du trijumeau : le sursaut, la fuite, le cri et le frottement du museau par les pattes antérieures. La fuite n'appelle pas de remarque particulière. Le sursaut est un peu différent de celui déclenché par la stimulation de la queue : le plus souvent, l'animal rejette la tête en arrière, puis se redresse sur les pattes postérieures. Le cri est souvent plus prolongé qu'après une stimulation cutanée, et il apparaît même dans les stimulations faibles. Le frottement du museau par les pattes antérieures peut être comparé à la morsure des électrodes fixées sur la queue. En effet, dans les deux cas, il s'agit d'une réaction coordonnée, orientée dans l'espace vers le lieu où a été perçue la douleur et destinée à la supprimer.

La quantification est faite selon le barème suivant :

— pour le sursaut :
- redressement de la tête 1
- sursaut de tout le corps ou élévation des 2 pattes antérieures 2
- le corps est amené à la verticale 3

— pour la fuite :
- barème identique à celui de la douleur cutanée.

— pour le cri :
- cri faible, juste audible 1
- cri net, bien audible, simple 2
- cri prolongé ou répété 3
- cri prolongé et répété, bien après la fin de la stimulation .. 4

— pour le frottement du museau :
- l'animal passe une patte sur le museau 1
- l'animal passe les deux pattes antérieures 2
- passe les deux pattes antérieures plusieurs fois 3
- ce même geste est prolongé et répété bien après la fin de la stimulation 4

Les résultats obtenus avec les deux techniques de stimulations sont comparables.

1° La courbe traduisant l'accroissement de la réaction en fonction du stimulus (voltage ou nombre de chocs dans une salve) est assimilable à une exponentielle (fig. 4).

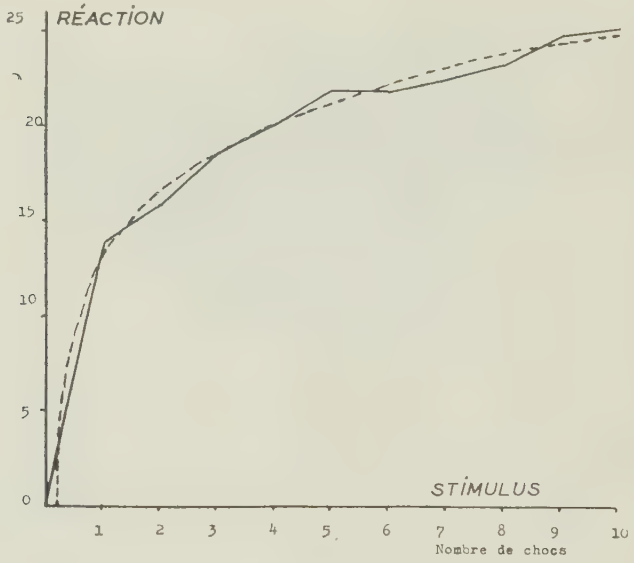


Fig. 4. — Douleur trigéminale. Réaction en fonction du stimulus.

En pointillé : la courbe exponentielle la plus proche des courbes expérimentales.

2° L'analyse de la réaction montre également une composition identique dans les deux cas.

Nous avons utilisé la seconde technique, celle qui fait varier le nombre de chocs électriques groupés dans une salve. Elle est plus simple à analyser et semble se rapprocher plus de la névralgie trigéminale de l'homme.

Enfin, nous avons mesuré l'excitation qui apparaît après un choc douloureux trigéminal, en utilisant la même technique que pour la douleur cutanée: une stimulation de 75 volts est suivie, après un intervalle de 0,2, 0,6, 2, 6, 8, 10 secondes, par une seconde stimulation dont on règle le voltage de façon à provoquer une réaction identique à la première. La courbe obtenue est également assimilable à une exponentielle (fig. 6).

Conclusions.

Les résultats obtenus avec la douleur trigéminale sont très comparables à ceux que nous avons décrits pour la douleur cutanée coccygienne :

La réaction croît proportionnellement au logarithme du stimulus.

Elle est décomposable en 4 facteurs simples, distincts, capables de varier de façon indépendante. Ces facteurs sont un peu différents de ceux observés dans la réaction à une douleur cutanée coccygienne ; mais on peut, là encore, distinguer les réactions non spécifiques sans teneur affective évidente : le sursaut et la fuite, et les réactions plus intégrées, le cri, réaction sans finalité mais de caractère affectif marqué, et le frottement du museau, réaction coordonnée et finalisée (fig. 5).

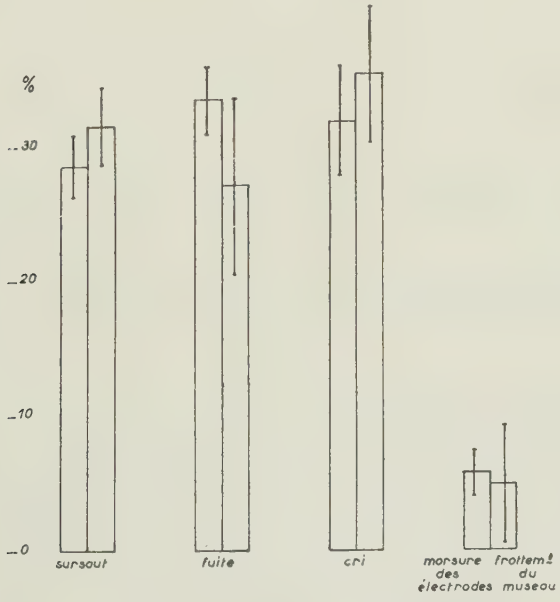


Fig. 5. — Comparaison de la réaction à la douleur :

Colonne de gauche : après stimulation cutanée.

Colonne de droite : après suimulation trigéminale.

Enfin, après un stimulus douloureux trigéminal, apparaît un accroissement de l'excitabilité et de la réactivité de l'animal, qui se trouve multipliée par 3 *ou* 4 *et qui décroît de façon inversement proportionnelle au logarithme du temps et qui disparaît en* 12 *secondes environ* (fig. 6).

FIG. 6. — Douleur trigéminale. Excitabilité ([illegible]) après un choc douloureux.

Il convient de souligner la concordance des résultats fournis par cette méthode de mesure et d'analyse du comportement provoqué par la douleur, alors qu'elle a été employée pour des stimulations expérimentales différentes par leur territoire, par l'organe sensible et par la technique même de la stimulation. Cette concordance permettrait de voir dans notre méthode un reflet peut-être assez fidèle des phénomènes impliqués par la douleur.

*
* *

Méthodes pharmacologiques

Une part assez importante de notre travail a porté sur la pharmacologie ; nous avons étudié l'action de plusieurs variétés de drogues dans un double but.

Nous désirions, tout d'abord, établir un lien entre la douleur pathologique chez l'homme et la douleur expérimentale chez l'animal. On connaît bien les effets cliniques des analgésiques ; on en distingue plusieurs types dont les indications varient selon l'intensité et la cause de la douleur. Il est donc intéressant de mettre en parallèle cette classification des médicaments établie chez l'homme et leurs bases psycho-physiologiques chez l'animal. Notre premier but était donc de montrer dans quelle mesure il est possible de comparer la douleur pathologique et la douleur expérimentale ; en d'autres termes, de définir le degré de confiance qu'on peut accorder à notre méthode.

Nous désirions, d'autre part, analyser le comportement provoqué par une douleur, et démontrer que la douleur n'est pas une réponse unique et globale, mais une juxtaposition de réponses indépendantes, habituellement coordonnées, mais facilement dissociables par certaines substances.

Nous avons d'abord utilisé des analgésiques majeurs : la morphine, la péthidine (chlorhydrate de méthyl-1 phényl-1-4 pipéridine carboxylate-4 d'éthyle) et la dextromoramide (tartrate de 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholinobutyryl-pyrrolidine dextrogyre) qui sont actifs sur tous les genres de douleur et qui modifient les états affectifs.

Nous avons étudié l'action du noyau salicylé, pierre d'achoppement de la plupart des techniques de mesure. Il est, en effet, difficile de mettre expérimentalement en évidence son pouvoir analgésique, si ce n'est aux doses toxiques. Nous l'avons utilisé sous deux formes : l'acide acétyl-salicylique, insoluble, et un dérivé soluble dans l'eau : le tartrate acide de morpholino-éthyl-oxy-phényl-o-diéthyl-amide.

Nous avons tenté d'expliquer l'effet analgésique d'une drogue psychotrope : l'imipramine. Elle est utilisée chez l'homme comme psycho-analeptique, mais on étend son emploi également aux douleurs accompagnées d'un syndrome dépressif.

On peut se demander si une modification du psychisme ne s'accompagne pas nécessairement d'une modification de la sensibilité à la douleur.

Enfin, pour contrôler la concordance entre la névralgie trigéminale chez l'homme et nos résultats expérimentaux, nous avons utilisé un dérivé de l'iminostilbène (le 5 carbomyl dibenzo (b, f) - azépine), dont l'action analgésique ne s'exerce que sur la névralgie trigéminale.

Dans une seconde partie de l'étude pharmacologique, et pour préciser le mécanisme d'action des drogues citées, nous avons modifié les systèmes cholinergiques et adrénergiques dont nous pensons qu'ils interviennent dans l'intégration de la douleur.

Nous avons employé pour cela :

— un cholinolytique : le sulfate d'atropine ;
— un cholinergique : le salicylate d'ésérine ;
— un adrénolytique : la dibénamine ;
— un adrénergique : le tartrate d'amphétamine.

Ces drogues ont été utilisées seules pour obtenir le schéma caractéristique de leur action. Toutefois, dans un certain nombre de cas, nous avons cherché leur synergie ou leur antagonisme vis-à-vis des drogues analgésiques.

Les doses ont constamment été rapportées au poids de l'animal et exprimées en milligrammes de substance par kilogramme d'animal.

Les produits solubles ont été injectés par voie intra-péritonéale. La mesure commençait trente minutes après l'injection. Les produits insolubles ont été donnés en suspension par tubage gastrique à la sonde de Tuffier. Le délai d'attente avant la mesure était alors de 60 minutes.

Méthodes neurologiques

Le système nerveux central tout entier intervient sans doute dans l'intégration de la douleur. Mais il est possible de supposer que chaque structure a une fonction propre, ou du moins que son action ne s'exerce que dans un domaine limité de la réaction globale.

Pour faire apparaître le rôle des diverses formations, nous avons étudié les effets de différentes lésions nerveuses localisées sur le comportement d'un rat après une stimulation douloureuse.

Les structures sont repérées sur l'atlas de De Groot, et atteintes grâce à un appareil de stéréotaxie reproduisant exactement la position prévue par l'atlas. L'animal, après anesthésie générale associant une petite dose de nembutal sodique et une inhalation d'éther, est placé dans l'appareil, trépané avec un tour de dentiste, et l'électrode métallique isolée est descendue à l'emplacement choisi. L'extrémité seule de l'électrode est dénudée. La lésion est produite par le passage d'un courant continu de 1 milliampère pendant 15 à 60 secondes, selon la dimension de la lésion désirée. Il est parfois nécessaire de produire deux ou même trois lésions avec les mêmes coordonnées horizontales, mais décalées en hauteur de 0,5 mm. L'électrode négative est placée dans la structure visée, l'électrode positive sur la peau du crâne.

La destruction du cortex frontal est faite dans les mêmes conditions, après large trépanation de la face supérieure du crâne, dans son tiers antérieur, excepté au niveau du sinus longitudinal supérieur ; le cortex est aspiré à travers une fine canule de verre, et l'hémostase obtenue par tamponnement.

Les lésions sont toujours bilatérales et symétriques. Un contrôle histologique des lésions est pratiqué après la fin de l'expérimentation (coloration de Nissl, coloration de Bodian et hématéine-éosine).

Méthodes électroencéphalographiques

Nous avons employé les méthodes électroencéphalographiques dans un but assez semblable à celui de l'étude neurologique. Il fallait définir le rôle de diverses structures dans l'intégration de la douleur. Or, l'enregistrement de leur activité électrique sous l'influence d'une stimulation douloureuse ou sous l'effet de divers analgésiques nous a semblé devoir donner

des renseignements complémentaires de ceux qu'apportent les lésions nerveuses.

Nous avons exploré trois niveaux, là aussi très incomplètement :

— une structure mésencéphalique. dont le rôle sur la vigilance a été démontré : la formation réticulaire ;

— une structure rhinencéphalique, en raison de son importance dans les comportements affectifs: l'hippocampe ;

— le cortex enfin, au niveau frontal, pariétal et occipital.

Nous avons étudié simultanément le comportement du rat et la modification des tracés. Cette conjonction permet de mettre en rapport tel changement dans la réaction de l'animal et tel caractère nouveau de l'électrogenèse dans une structure nerveuse. Les résultats sont donc exprimés à la fois en terme de comportement et en description électroencéphalographique.

Deux techniques d'enregistrement ont été utilisées. Les premiers tracés ont été obtenus sur des rats curarisés. Sous légère anesthésie à l'éther, les animaux sont trachéotomisés , mis sous respiration artificielle et curarisés par injection intrapéritonéale de 20 mg de triodoéthylate de gallamine. Ils sont placés dans un appareil de stérétoaxie, trépanés, et les électrodes sont posées au contact de la dure-mère. L'enregistrement commence après un repos de 30 minutes. La douleur est provoquée par la même technique que sur l'animal normal. Les drogues sont également injectées par voie intra-péritonéale. Cette méthode d'enregistrement sur rat curarisé a l'avantage d'être rapide et très sûre pour la pharmacologie, car elle permet d'injecter de fortes doses en évitant les artéfacts d'une dépression respiratoire ou de mouvements parasites. Mais elle ne permet qu'une comparaison indirecte : on rapproche le tracé obtenu avec telle stimulation ou telle substance sur un groupe d'animaux curarisés, et le comportement observé dans les mêmes conditions sur un groupe d'animaux semblables.

Nous avons réalisé, avec cette technique sur rat curarisé, des enregistrements sur cerveau isolé. Après trépanation de la partie postérieure du crâne, en arrière de la suture pariéto-occipitale, on récline le cervelet en bas et l'on sectionne les pédon-

cules cérébraux à leur partie haute, tout près de l'hypothalamus.

La seconde technique d'enregistrement est très différente. Sous anesthésie générale, et avec un appareil de stéréotaxie, un rat reçoit des électrodes corticales et profondes bipolaires. L'ensemble est noyé dans une matière plastique qui adhère à l'os.

On peut obtenir, quelques jours après, un enregistrement sur un animal libre, nullement gêné par les électrodes fixées à demeure sur son crâne. Son comportement est analysable et mesurable, aussi bien après stimulation douloureuse qu'après injection d'un analgésique, et par conséquent, immédiatement comparable au tracé enregistré au même instant. Cette seconde technique, plus délicate et plus longue, est seule capable de donner une certitude, alors que la première fournit rapidement des probabilités.

Les enregistrements ont été faits sur des électroencéphalographes habituels, par dérivation entre deux électrodes corticales, ou deux électrodes profondes placées dans la même structure, ou parfois entre une électrode corticale et une électrode profonde. Dans le cas d'un rat libre, ils ont été faits par l'intermédiaire d'une table cathodyne, à cause de la résistance élevée des électrodes bipolaires faites de fils très fins.

Méthodes histochimiques

Nous avons été amené à contrôler directement, par une méthode histochimique, une hypothèse d'action enzymatique que nous avait suggérée l'étude pharmacologique de certains analgésiques. Nous désirions mesurer l'activité des acétylcholinestérases dans certaines structures cérébrales.

Nous n'avons pas retenu les méthodes basées sur le dosage de l'acétylcholine. Le taux d'un corps dans un organe n'a que des rapports lointains avec son activité. De nombreux produits s'accumulent en grande quantité dans certains viscères, en particulier dans le foie et le rein, sans que leur action pharmacologique puisse être rapportée à cette localisation. C'est le cas de la morphine. Cette constatation reste vraie pour un médiateur chimique comme l'acétylcholine : on peut, en effet, penser

qu'un tel corps est présent dans toutes les synapses mais reste inactif. Par exemple, Benetato (1961) constate que la libération d'acétylcholine, sous l'influence de la stimulation du pneumogastrique, persiste malgré la présence d'atropine, dont on connaît pourtant le pouvoir anticholinergique puissant ; c'est même, dans cette expérience, l'adrénaline qui est diminuée.

L'activité enzymatique paraît refléter plus fidèlement le fonctionnement d'une structure. L'acétylcholinestérase est en liaison immédiate avec le métabolisme de l'intermédiaire chimique au niveau de la synapse ; par le taux de cet enzyme, on peut donc apprécier l'intensité de l'activité synaptique et par là le fonctionnement de la structure. Nous n'avons pas voulu utiliser les méthodes chimiques habituelles, bien qu'elles soient apparemment les plus précises. Elles offrent deux graves inconvénients. Elles ne permettent pas de localiser dans une structure donnée l'activité cholinestérasique mesurée. On peut tout au plus la rapporter à une région plus ou moins grande du cerveau. Or, les formations cérébrales ont des activités cholinergiques très différentes, nulles pour certaines, très fortes pour d'autres. Il paraît illogique de ne mesurer que des moyennes, qui ôtent toute précision aux mesures.

A ce premier inconvénient, s'ajoute le fait qu'on s'adresse à un homogénat de tissu. Or, la synapse est une formation fine et complexe et toute modification de sa structure risque de retentir sur son fonctionnement. L'activité chimique d'un homogénat est certainement le reflet fidèle du métabolisme cellulaire, mais peut-être pas celui du métabolisme synaptique normal.

C'est pourquoi nous avons préféré employer les méthodes histochimiques habituelles, qui mettent en évidence l'enzyme à l'emplacement même où il est actif, en les rendant assez sûres pour obtenir des résultats quantifiables.

1° Les techniques histochimiques.

Nous avons utilisé celle de Koelle (1949, 1950), qui consiste à faire hydrolyser de l'acétylthiocholine cuivrique par l'acétylcholinestérase. Il se produit un précipité de thiocholate de cuivre à l'endroit où existait une activité cholinestérasique. Par l'action du sulfure d'ammonium, on transforme le précipité de thio-

cholate de cuivre invisible en un précipité de sulfure de cuivre brun. On a donc rendu visible, sur une coupe histologique, l'activité enzymatique.

Pour rendre les résultats quantitativement comparables d'une expérience à l'autre, nous avons apporté quelques modifications.

Le cerveau est prélevé après avoir été préalablement lavé et fixé : après légère anesthésie à l'éther, on ouvre le thorax, on fend la pointe du ventricule gauche, et on introduit une canule dans l'aorte. Un fil rend le montage étanche. On perfuse 40 cm3 de sérum physiologique pour chasser le sang du territoire céphalique, puis 40 cm3 de formol à 10 %. On laisse le formol agir pendant 30 minutes, et on prélève le cerveau. On coupe avec un microtome à congélation, à une épaisseur de 30 µ, la région comportant la structure à étudier.

Les coupes sont alors placées dans les bains de préincubation, pendant 15 minutes, puis dans les bains d'incubation pendant 50 minutes. Les bains ont été préalablement portés à la température de 38°, et sont enfermés dans une étuve. Les coupes sont alors passées dans le sulfure d'ammonium et montées.

Les deux facteurs les plus importants pour la stabilité des résultats nous paraissent être la température des bains et la durée des différents temps. Nous avons pu montrer (1964) qu'à condition de travailler dans des conditions expérimentales très strictes, avec la même durée de fixation, la même température et le même temps d'incubation, l'intensité de la réaction chimique, qui se traduit par la densité du précipité de sulfure de cuivre, était comparable d'une expérience à l'autre.

Toutefois, nous avons préféré nous adresser à une méthode un peu différents, lorsqu'il s'agissait, comme dans ce travail, de mettre en évidence les effets d'une substance in vitro. Après fixation et prélèvement, le cerveau était coupé et les coupes de tissu voisines étaient placées dans différents bains de préincubation auxquels on avait ajouté la substance à étudier. Puis les coupes étaient placées dans des bains d'incubation identiques. De cette façon, des coupes de cerveau identiques, puisqu'elles étaient prélevées à quelques dizaines de microns l'une de l'autre, subissaient exactement la même réaction chimique, à ceci près

que certaines avaient été, pendant les quinze minutes de préincubation, au contact de la drogue. Les modifications de l'activité cholinestérasique constatées entre les coupes peuvent donc être rapportées à l'action de cette drogue.

2° Les techniques histophotométriques.

Pour quantifier l'intensité ds la réaction chimique, il suffit d'apprécier la densité optique du sulfure d'ammonium sur les coupes histologiques. Deux techniques sont utilisables.

La première consiste à déplacer d'un mouvement lent la préparation sous l'objectif du microscope. L'intensité de la lumière transmise est mesurée à chaque instant par une cellule photoélectrique qui déplace le spot d'un oscilloscope verticalement. Simultanément, le déplacement de la préparation entraîne le spot horizontalement. On voit donc s'inscrire sur l'oscilloscope une courbe de l'intensité lumineuse en fonction du déplacement de l'image histologique explorée. Cette technique est très précise pour explorer les petites surfaces, comme une cellule. Elle présente l'inconvénient d'être longue (il faut photographier l'image sur l'oscilloscope) et relativement imprécise (on doit étalonner avec une série de filtres).

La seconde est plus rapide et plus précise. Elle utilise un histophotomètre classique (dans notre cas, un histophotomètre Carl Zeiss, Iena), qui projette sur une cellule photoélectrique une petite plage de la préparation à mesurer. On mesure soit l'intensité lumineuse, soit directement la densité optique. Dans les deux techniques, on prend toujours pour référence la densité optique d'une petite surface de la lame en dehors de la préparation.

On exprime les résultats en densité optique. Cette mesure physique n'a donc rien de commun avec le phénomène à quantifier, c'est-à-dire la quantité de molécules d'acétylcholine hydrolysées par minute. Mais elle en est, nous l'avons vu, un reflet fidèle et elle autorise des comparaisons sûres. Cette méthode permet donc de savoir : 1° si une substance modifie une activité enzymatique, en l'occurrence l'activité de la cholinestérase ; 2° dans quel sens agit cette substance, augmentation ou diminution de l'activité enzymatique ; 3° au niveau de quelles structures l'activité enzymatique est modifiée.

CHAPITRE II

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

L'étude pharmacologique de la douleur a été presque entièrement orientée vers la réalisation de l'analgésie. On a utilisé des produits très variés et chaque année apparaissent de nouvelles substances antialgiques. Mais on ignore encore ce qu'est l'analgésie et quels sont ses mécanismes. Il est vraisemblable, en effet, que toutes ces drogues n'agissent ni sur les mêmes aspects de la douleur ni sur les mêmes structures du système nerveux. Cette hypothèse a été la base de notre étude pharmacologique ; en employant quelques produits déjà utilisés chez l'homme, nous avons cherché s'il existait plusieurs types d'analgésie correspondant à plusieurs aspects des phénomènes douloureux. Nous avons utilisé quatre groupes de drogues:

1° Les grands analgésiques centraux : la morphine, la péthidine et la dextromoramide, dont on sait qu'ils agissent de façon puissante sur tous les types de douleur chez l'homme, mais qui entraînent des effets secondaires importants.

2° Le noyau salicylé, d'usage quotidien pour les douleurs d'intensité modérée.

3° Une drogue psychotrope, l'imipramine, dont on a découvert l'effet analgésique comme une annexe de son effet antidépressif.

4° Un antiépileptique, enfin, dérivé de l'iminostilbène, qui ne possède qu'une action très spécifique sur la névralgie trigéminale.

Les analgésiques centraux

Morphine, péthidine, dextromoramide

Les études à leur sujet se comptent par milliers. Depuis l'étude bibliographique exhaustive de Krueger, Eddy et Sumwalt, en 1941, de nombreuses revues portant sur un aspect particulier ont été publiées, réalisant la synthèse des connaissances acquises. Pour n'en citer que quelques-unes parmi les plus récentes, en 1957, Eddy, Malbach et Braeden ont publié une étude portant sur les produits de synthèse à effet morphinique. Jacob, en 1957, a consacré une revue au mécanisme d'action des drogues morphiniques et assimilées. Reynolds et Randall, en 1959, ont rassemblé en un livre une série d'études sur les corps analgésiques naturels, semi-synthétiques et synthétiques. Les recherches de Janssen, Jagueneau et Van Proosdij-Hartzema, de 1953 à 1961, ont porté sur la synthèse et l'action de plusieurs dizaines de dérivés à radicaux différents. Green, en 1959, a plus spécialement observé les effets physiologiques d'un certain nombre de drogues.

Cependant, il reste encore bien des inconnues. S'il est relativement possible de démontrer leur action analgésique, le mécanisme de cette action nous échappe encore. Il est encore plus difficile de comprendre sur quelles composantes de la douleur porte leur action, et ce qui les différencie des autres types d'analgésiques. L'étude la plus détaillée a porté sur la morphine. La péthidine et la dextromoramide ont été testées de façon à pouvoir être comparées à la morphine.

A. — Effet d'une injection sur la réaction à la douleur

1° Effet de la morphine (tableau I).

Les animaux ont un comportement très calme, mais ne présentent ni paralysie, ni ataxie. Le seuil de réaction de l'animal s'élève avec des doses croissantes; on peut souligner que l'action est déjà nette et certaine pour une dose faible de 4 mg/kg.

TABLEAU I

Effet de la morphine

	Elévation du seuil de réaction (normal = 12,5 volts)	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes	Etat d'excitation après un choc douloureux
4 mg/kg	+ 91 %	— 23 %	— 10 %	— 15 %	— 40 %	— 64 %	— 16 %
Signification P =	0,01 N = 10 (1)	0,01 N = 10	0,10	0,02	0,01	0,02	0,01 N = 10
8 mg/kg	+ 78 %	— 31 %	— 20 %	— 21 %	— 56 %	— 91 %	— 51 %
P =	(*) NS N = 10	0,01 N = 10	0,01	0,05	0,01	0,01	0,01 N = 10
16 mg/kg	+ 120 %	— 42 %	— 17 %	— 17 %	— 95 %	100 %	— 29 %
P =	0,01 N = 10	0,01 N = 10	0,01	NS	0,01	0,01	0,01 (**) N = 9

Résultats exprimés en pourcentage par rapport à l'état normal.

(*) Non significatif à cause de la dispersion des résultats.

(**) Ce résultat n'est paradoxal qu'en apparence ; il s'explique par le fait qu'à cette dose la morphine diminue déjà beaucoup la réaction après le premier choc.

(1) Le nombre d'animaux employés pour chaque expérience est indiqué dans les tableaux après la lettre N.

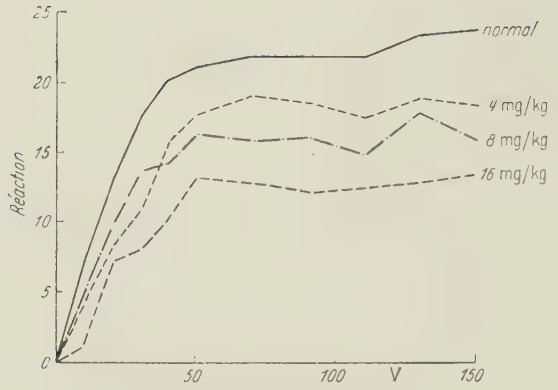


Fig. 7. — Effet de la morphine sur la réaction globale.

La réaction globale à la douleur est diminuée de façon proportionnelle au logarithme de la dose de morphine injectée. Toutefois, la courbe de la réaction en fonction du voltage du stimulus montre que la diminution est faible pour les bas voltages et importante pour les voltages élevée (fig. 7).

Mais l'action de la morphine n'est pas identique sur les composantes de la réaction. Elle est assez faible et peu significative

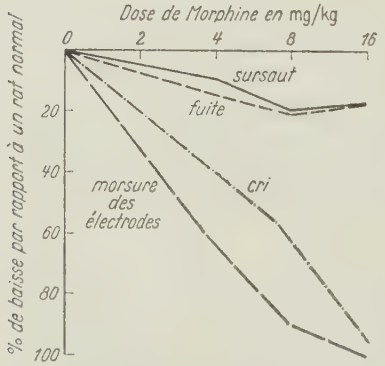


Fig. 8. — Effet de la morphine sur les différentes composantes de la réaction.

par le sursaut et la fuite. Elle est importante et très significative dès la faible dose de 4 mg/kg sur le cri et la morsure des électrodes. Nous voyons apparaître là une dissociation entre les

réactions les plus simples, le sursaut et la fuite, et les réactions les plus intégrées, le cri et la morsure des électrodes. Cet effet de la morphine sur le cri et la morsure des électrodes est, là aussi, grossièrement proportionnel au logarithme de la dose (fig. 8).

Enfin, la morphine diminue très nettement l'état d'excitation centrale qui apparaît après un choc douloureux.

2° Effets de la péthidine (tableau II).

Ils sont comparables à ceux de la morphine. Les animaux ont un comportement très calme, mais ne présentent ni paralysie, ni ataxie. Les fortes doses (40 mg/kg) provoquent quelquefois des crises d'épilepsie.

Tableau II

Effet de la péthidine

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsures des électrodes
20 mg/kg	— 26 %	— 20 %	— 9 %	— 63 %	— 96 %
N = 10 Signification P =	0,01	0,02	NS	0,01	0,01
40 mg/kg	— 36 %	— 5 %	— 7 %	— 100 %	— 100 %
N = 5 P =	0,01	NS	NS	0,01	0,01

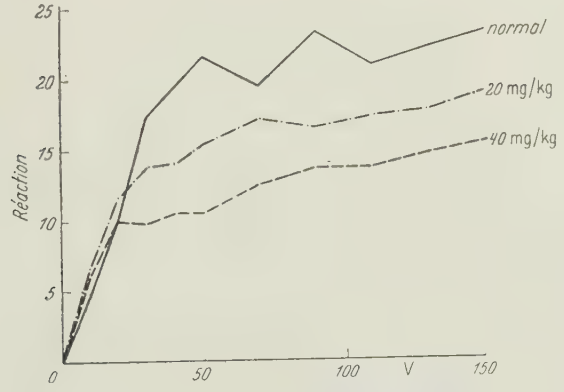


Fig. 9. — Effet de la péthidine sur la réaction globale.

La réaction à la douleur est globalement diminuée. Là aussi, la diminution est nulle ou faible pour les stimuli de bas voltage et très nette pour les chocs plus intenses (fig. 9). Cette diminution n'est pas proportionnelle : elle est faible et non significative pour le sursaut et la fuite, importante et significative pour le cri et la morsure des électrodes (fig. 10).

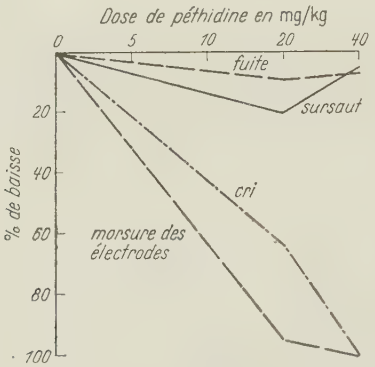


Fig. 10. — Effet de la péthidine sur les différentes composantes de la réaction.

3° Effets de la dextromoramide (tableau III).

Ils sont semblables à ceux des deux substances précédentes.

Tableau III

Effet de la dextromoramide

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsures des électrodes
1 mg/kg	— 38 %	— 1 %	— 16 %	— 77 %	— 100 %
N = 10					
Signification P =	0,01	NS	NS	0,01	0,01
2 mg/kg	— 52 %	— 26 %	— 45 %	— 100 %	— 100 %
N = 6					
P =	0,01	0,10	0,01	0,01	0,01

La réaction à la douleur est globalement diminuée ; cette diminution porte là aussi sur les stimuli de haute intensité (fig. 11).

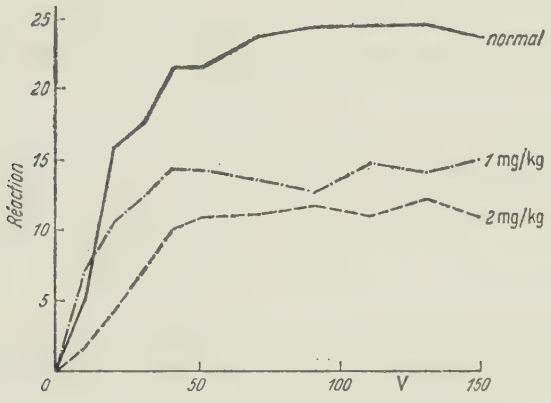


Fig. 11. — Effet de la dextromoramide sur la réaction globale.

On constate la même dissociation entre les diverses composantes de la réaction : le sursaut et la fuite sont peu atteints, alors que le cri et la morsure des électrodes le sont considérablement (fig. 12).

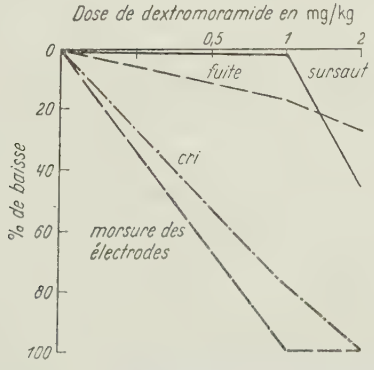


Fig. 12. — Effet de la dextromoramide sur les différentes composantes de la réaction.

La dextromoramide a de plus une action particulière : à la dose de 2 mg/kg, elle entraîne une catatonie ; le rat reste alors immobile dans les positions les plus variées et les plus anormales : sur le dos, accroché par les dents, couché en arc de cercle. Le tonus musculaire est conservé et même anormalement élevé. Il n'est pas paralysé, puisqu'une excitation forte le fait courir et qu'il respire. Cette catatonie disparaît après 1 ou 2 heures.

Conclusions.

Ces trois analgésiques majeurs produisent donc des effets semblables.

1° Ces drogues agissent sur des douleurs intenses, alors que les douleurs faibles, près du seuil, ne sont guère influencées.

On retrouve ici le principe de leur emploi chez l'homme : elles sont connues pour agir d'autant mieux que la douleur est plus intense. Cela permet également de comprendre la difficulté que beaucoup d'expérimentateurs ont rencontrée pour retrouver expérimentalement leur effet antalgique, car ils ne considéraient que la douleur au niveau du seuil.

2° Ces drogues agissent de la façon la plus nette sur la réaction la plus complexe, la morsure des électrodes. La réaction la plus évidemment affective, le cri, est également très sensible à leur action. *Par contre, les réactions les plus simples, le sursaut et la fuite, sont très peu modifiées. Notre constatation des effets analgésiques sur les réponses complexes rejoint celles de Blozovski et Jacob* (1960) *; en plaçant des souris dans un labyrinthe élevé, ils constatent que la morphine entraîne une hyperactivité, mais avec un ralentissement du temps de parcours, ce qu'ils interprètent comme l'atteinte de facteurs psychiques : une diminution de la movitation et de l'acquit sensoriel. Jacob* (1962) *conclut d'ailleurs que la morphine déprime électivement les réponses les moins automatiques, celles qui sont en cours d'élaboration. Parallèlement, Kornetzky* (1951), *expérimentant chez l'homme, constate que l'effet analgésique de la morphine, pour une même situation expérimen-*

tale, est d'autant plus grand que l'anxiété du sujet est plus forte. Soissier (1962) *retrouve, chez l'animal, cette action anxiolytique de la morphine.*

Par contre, les réactions motrices simples ne sont pas diminuées aux doses analgésiques faibles. Ces analgésiques ne provoquent ni paralysie, ni ataxie ; leurs effets ne sont pas explicables par un déficit moteur. Un certain nombre d'auteurs trouvent même une hyperactivité (*Janssen et Jageneau*, 1958 ; *Nosal et coll.*, 1959). *Nous aurons à revenir sur cette dissociation morphinique des divers types de réaction.*

L'étude de cette dissociation ne semble pas avoir été aussi précise pour la péthidine et la dextromoramide. Toutefois, la similitude de leurs effets, aux doses près, a été souvent notée (*Van Proosdy-Hartzema et de Jongh*, 1957 ; *Janssen et Jageneau*, 1958).

3° *La catatonie n'a été, dans notre expérience, retrouvée qu'avec la dextromoramide. Toutefois, Blozovski et Jacob* (1962) *ont trouvé « éventuellement des épisodes catatoniques » au cours de l'agitation morphinique. Boissier* (1962) *ne constate jamais cette catatonie avec la morphine seule, mais uniquement dans les expériences de réendormissement avec de fortes doses de morphine chez des souris auparavant endormies avec du chloral ou du nembutal. Il est intéressant de rapporter que cette catatonie a été reproduite par Van Andel et Ernst* (1961), *par l'injection de tryptamine et qu'elle peut être abolie par l'ésérine ou par l'hydroxytryptamine. Ces auteurs l'interprètent comme une diminution d'activité cholinergique dans le système nerveux central.*

4° *Ces constatations nous amènent à un nouveau problème : l'activité analgésique de ces drogues n'est-elle pas également en rapport avec une modification d'un système cholinergique ? Des travaux y ont été consacrés depuis longtemps, sans qu'aucune conclusion s'impose clairement. Frommel* (1954) *et Fleury* (1960) *pensent que le mécanisme d'action de la morphine est cholinergique ; ils le trouvent synergique avec la prostigmine et l'acétylcholine et antagonisé par l'atropine et la scopolamine. Mais ils s'adressent l'un et l'autre à des seuils de réaction douloureuse, et pour Fleury à la réaction de Straub* (*redres-*

sement de la queue de la souris), ce qui n'a que des rapports lointains avec l'action analgésique réelle de la morphine sur les douleurs intenses.

Au contraire, il existe un faisceau d'observations convergentes qui permettent de penser que les analgésiques centraux du type de la morphine ont une action anticholinergique, atropinique. Ce fait est d'autant plus frappant qu'il a été retrouvé pour les corps dont la formule chimique est très différente :

— action anticholinergique de dérivé de la N-méthyle pipéridyl benzilate, proche de la péthidine : mydriase, sécheresse de la bouche, tachycardie, effets antispasmodiques (Abood, Ostfeld et Biel, 1959) ;

— corrélation entre l'activité analgésique, l'activité mydriatique et le ralentissement du transit intestinal trouvés pour la morphine, la péthidine, le dextromoramide et d'autres analgésiques centraux ; activité atropinique de dérivés de diphénylpropylamine, proche de la dextromoramide (Janssen et Jagueneau, 1957) ;

— ralentissement du transit intestinal par la morphine, action synergique avec l'atropine (Green, 1959) ;

— action synergique entre la morphine et les antiparkinsoniens de synthèse, corps connus comme anticholinergiques (Hertz, 1961 a) ;

— découverte d'une nette corrélation entre l'activité anticholinergique d'une vingtaine de substances atropiniques et leur capacité à potentialiser la pseudo-narcose morphinique (Hertz, 1961 b) ;

— synergie de la péthidine et de la scopolamine (Orkin, Bergman et Nathanson, 1954) ;

— variation parallèle de l'activité analgésique et atropinique lorsqu'on allonge ou raccourcit les chaînes latérales de la Nor-péthidine (Janssen et coll., 1960) ;

- conservation de cette dualité analgésique et atropinique dans un corps de structure chimique inhabituel (Janssen, 1961).

On peut donc admettre que ces drogues à caractère antialgique majeur ont des propriétés anticholinergiques, même si ces propriétés ne sont pas isolées, même si elles ne semblent pas liées de façon rigoureuse à leur activité antialgique.

B. — Effet d'injections quotidiennes sur la réaction à la douleur

Comme pour la recherche de l'effet d'injections quotidiennes sur la faim, les rats (20 par drogue) ont reçu quotidiennement, pendant 7 jours, une première dose de médicaments antialgiques, puis une seconde dose, double de la première, pendant les 7 jours suivants. Pour la morphine, 4, 8 et 16 mg/kg ; pour la péthidine, 20 et 40 mg/kg ; pour la dextromoramide, 1 et 2 mg/kg.

La réaction à la douleur était mesurée :

1° avant toute injection ;

2° à la fin de la première période de 7 jours ;

3° à la fin de la deuxième période de 7 jours ;

4° après le sevrage.

Pour les 2e et 3e mesures, les rats étaient divisés en 2 groupes. Les uns (n = 10) étaient testés après un jeûne de 24 ou de 30 heures pour rechercher un éventuel état de besoin. Les autres (n = 10) étaient testés après une injection supplémentaire de la drogue étudiée pour mesurer leur sensibilité. (Tableau IV).

La morphine entraîne, au bout de 7 jours et même après des injections quotidiennes d'une faible dose (4 mg/kg), une réduc-

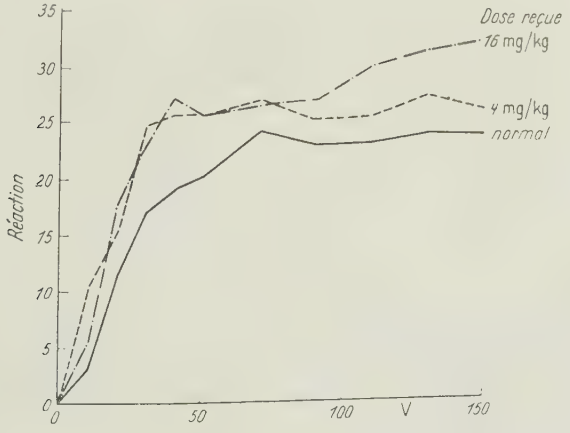


Fig. 13. — Effet sur la réaction globale, du jeûne de morphine pendant 24 heures, chez des rats ayant reçu cette drogue pendant 7 jours.

TABLEAU IV

Effet d'injections quotidiennes sur la réaction de la douleur

	Effet du jeûne	Effet d'une dose supplémentaire
	MORPHINE	
Après 4 mg/kg pendant 7 jours n = 20	Réact. glob. ..... + 24 % Cri . . . . + 22 % Mors. électr. ..... + 167 % Fuite . . .. inchangée Sursaut . . .. inchangé Apparition d'un état de rage	8 mg/kg n'entraînent aucun effet, sauf une diminution du cri — 55 %
8 mg/kg 7 jours n = 10	Réact. glob. ..... + 25 % Apparition d'un état de rage avec augmentation du cri (+ 57 %) et de la morsure des électrodes (+ 36 %). Sursaut et fuite inchangés	
Après 16 mg/kg pendant 7 jours n = 10	Réact. glob. ..... + 30 % Cri . . . . + 34 % Mors. électr. ..... + 221 % Apparition d'un état de rage	
Après 15 jours de sevrage n = 20	Les rats ayant reçu 8 mg/kg/7 jours sont redevenus normaux Les rats ayant reçu 16 mg/kg/7 jours sont encore hyperexcitables Réact. glob. ..... + 15 %	
	PÉTHIDINE	
Après 20 mg/kg pendant 7 jours n = 20	Augmentation de la réaction à la douleur ..... + 19 % Sursaut, fuite ..... inchangés Cri . . . . + 24 % Mors. électr. ..... + 200 %	40 mg/kg : diminution de la réact. à la douleur. — 50 % sur toutes les composantes Cri . . . . — 82 % Morsure électr. ..... — 84 %
Après 40 mg/kg pendant 7 jours n = 20	Augmentation de la réaction à la douleur ..... + 14 % Cri . . . . + 16 % Mors. électr. ..... + 200 %	40 mg/kg : diminution de .... — 38 % Cri . . . . — 46 % Mors. électr. ..... — 100 %
	DEXTROMORAMIDE	
Après 1 mg/kg 7 jours n = 20	Réaction inchangée (— 11 % = non significative)	Dose supplément. 2 mg/kg, diminution plus importante que chez normaux et portant sur les 4 composantes.. — 60 %
Après 2 mg/kg 7 jours n = 20	Dimin. importante = — 21 % chez 60 % rats 48 h. après dernière injection	

tion de l'efficacité de la drogue sur la réaction à la douleur. Une dose double (8 mg/kg) ou triple (12 mg/kg) n'entraîne qu'une diminution partielle du cri, les autres réactions étant inchangées. Il est donc apparu un état de résistance de l'organisme animal vis-à-vis de la morphine.

Les rats testés après un jeûne de 24 heures montrent un état d'excitation avec une hyperréactivité à la douleur (fig. 13). Pour une même stimulation, la réaction est nettement accrue ; mais cet accroissement ne porte que sur le cri et la morsure des électrodes, qui sont les composantes électivement sensibles à l'action d'une dose unique de l'analgésique. La manifestation la plus caractéristique de cette hyperréactivité est la rage : excitation intense, agitation motrice incessante, cris répétés, morsure et arrachement des électrodes, agressivité contre tout ce qui se présente. Cette rage survient après un choc douloureux, dure une minute ou plus, et n'est que très peu influencée par un stimulus extérieur. Tous les rats ayant reçu de la morphine ont présenté des états de rage. L'hyperexcitabilité est d'ailleurs calmée par l'administration d'une nouvelle dose de drogue. Elle traduit donc un état de besoin de l'organisme vis-à-vis de ce produit.

La péthidine entraîne des phénomènes comparables, quoique plus faibles, après 7 injections quotidiennes. Il apparaît une résistance partielle vis-à-vis de cette drogue : le cri et la morsure des électrodes sont moins diminués que chez les animaux normaux, mais ils le sont encore nettement. De même, s'établit un certain état de besoin qui se manifeste par une hyperréactivité à la douleur portant également sur le cri et la morsure des électrodes ; mais cette hyperréactivité est moindre qu'avec la morphine et l'état de rage n'est apparu que chez la moitié des animaux environ.

La dextromoramide entraîne des phénomènes opposés. La sensibilité des animaux vis-à-vis de cette substance, après 7 injections quotidiennes, est accrue : une injection supplémentaire entraîne une diminution de la réaction plus importante que chez des animaux normaux, et cette diminution porte non seulement sur le cri et la morsure des électrodes, mais également sur la fuite et le sursaut. Et cela, même si

la dernière injection date de plus de 24 heures. Parallèlement, il n'existe pas d'état de besoin après un jeûne de 24 heures : au contraire, la réaction à la douleur est encore diminuée 24 heures après la dernière injection de 1 mg/kg et 48 heures après la dernière injection de 2 mg/kg.

En résumé, l'état de l'animal après une série de 7 injections quotidiennes est très différent selon la drogue employée. Avec la morphine, l'animal est hyperexcitable et résistant à la drogue ; avec la péthidine, il est partiellement hyperexcitable et encore sensible à la drogue ; avec la dextromoramide, il est hypoexcitable et hypersensible à la drogue.

Conclusions.

La tolérance et l'assuétude à l'opium et à la morphine sont des phénomènes connus depuis très longtemps chez l'homme. Leur étude expérimentale a été entreprise depuis de nombreuses années (*Tatum, Seevers et Collen,* 1929).

La tolérance *peut atteindre des doses quotidiennes extrêmement importantes,* 320 *mg/kg de morphine* (*Martin et coll.,* 1963), 400 *mg/kg* (*Sloan et coll.,* 1963), *chez le rat.*

L'efficacité analgésique de la morphine diminue parallèlement à la tolérance de l'animal. Lors d'administration de longue durée, cette inefficacité semble d'ailleurs irrégulière, variable d'un jour à l'autre (*Goetzl et coll.,* 1944). *Cette tolérance ou diminution d'efficacité apparaît dans les faibles doses : Goetzl l'a provoquée par des injections quotidiennes de* 3 *mg/kg chez le chien ; nous l'avons montrée pour des doses quotidiennes de* 4 *mg/kg chez le rat, animal pourtant moins sensible à cette substance que le chien. Cette tolérance est dissociée : elle porte sur les effets dépresseurs, et particulièrement sur l'analgésie. Les effets excitants de la morphine ne sont pas intéressés* (*Blozowski et Jacob*) *par l'accoutumance, et même de fortes doses de ce produit entraînent, chez les rats accoutumés, une agitation* (*Meynert et Klingman,* 1962), (*Sloan et coll.,* 1963), *un accroissement d'activité motrice, ainsi qu'une élévation de la température corporelle et du métabolisme* (*Martin,* 1963).

Cette tolérance semble due à une modification du métabolisme cellulaire. Elle se manifeste par une moindre fixation de

la morphine sur le système nerveux et par son élimination plus rapide (Mule et Woods, 1961). Takemori (1962) a montré que des coupes de tissu cérébral de rats ayant reçu 7 injections quotidiennes de 15 mg/kg de morphine résistaient à la dépression respiratoire qu'entraîne habituellement cette substance. Cette tolérance s'accompagne d'une augmentation des catécholamines cérébrales, mais non de la sérotonine (Sloan, 1963 ; Maynert et Klingman, 1962 ; Gunne, 1963), ainsi que d'un accroissement de la synthèse de la Nor-adrénaline cérébrale sous l'influence d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase.

L'assuétude *se manifeste par un ensemble de troubles lors de l'arrêt des injections. Elle est d'autant plus intense et durable que la dose de produit a été plus forte, comme l'indique notre expérimentation. Elle se manifeste par une excitation importante. Elle débute environ 13 à 14 heures après l'injection de morphine, comme l'a montré Wikler (1963) en mesurant la consommation volontaire d'un opioïde dissous dans l'eau de boisson, chez le rat ayant reçu préalablement 200 mg/kg. D'après Martin (1963), elle évolue en deux phases : la phase précoce qui dure environ 72 heures se traduit par une agitation, une chute de la température et du métabolisme, une perte de poids ; la phase tardive qui se manifeste par la reprise du poids, la consommation de nourriture et le retour de l'activité motrice à son niveau normal. Ces troubles persistent, dans notre expérience, au moins jusqu'au 7e jour de sevrage.*

Le jeûne de morphine s'accompagne d'un retour des catécholamines du système nerveux vers leur taux normal. Sloan et Maynert insistent sur le fait que ces amines ne sont pas diminuées dans l'abstinence.

L'accoutumance et l'assuétude provoquées par la péthidine et la dextromoramide ont été étudiées de façon beaucoup plus restreinte. On a pu montrer, cependant, que la péthidine ne donne qu'une tolérance partielle et plus lentement installée qu'avec la morphine ; et que la dextromoramide est également moins efficace que la morphine (Janssen, 1958 ; Carter et David, 1960). Enfin, Eddy, Halbach et Braenden (1956), étudiant chez l'homme les effets d'un grand nombre d'analgésiques naturels ou synthétiques, ont montré qu'il existait un parallélisme entre l'intensité analgésique et la capacité d'accoutumance des analgésiques de type morphinique.. Cependant, si la

morphine entraîne facilement une toxicomanie, on sait que la péthidine la provoque moins souvent, et la dextromoramide plus rarement encore.

Signalons enfin que nous avons fait une tentative pour intoxiquer les rats de façon chronique par la morphine, en la dissolvant dans l'eau de boisson. Les 20 rats étudiés n'ont manifesté aucune attirance envers la morphine : quand ils avaient de l'eau à leur disposition, ils n'en consommaient pratiquement pas. Ils ne l'ont bue que sevrés d'eau naturelle. Dès qu'on leur rend l'eau, ils cessent de consommer la solution de morphine. Malgré les doses considérables qu'ils ont absorbées, environ 100 mg/kg par jour pendant 14 jours, aucun changement n'est survenu ni dans leur consommation de nourriture, ni dans leur comportement, ni dans leur réaction à la douleur. Dans une expérience consistant à faire consommer un corps morphinique de synthèse en solution dans l'eau, Wikler (1963) a constaté également que les rats normaux ne prenaient que de très petites quantités de cette drogue. Seuls les rats rendus tolérants à la morphine par des injections répétées de 200 mg/kg par voie intrapéritonéale en consommaient des quantités importantes, mais seulement à partir de la 13e ou 14e heure, lorsque l'état de besoin physiologique se manifestait.

C. — Effet d'injections quotidiennes sur la faim

Nous avons recherché si ces substances, capables de modifier profondément un comportement affectif provoqué comme la douleur, étaient également susceptibles d'agir sur un comportement affectif spontané comme la faim. L'action sur la faim a été étudiée selon la technique de Soulairac (1947), sur des rats isolés dans une cage, dont on mesurait la consommation quotidienne de nourriture solide (pâte équilibrée contenant 4 calories par gramme) et de solution de glucose à 10 %, pour laquelle les rats montrent un grand appétit. L'eau était donnée à volonté. Après une période d'apprentissage de 15 à 20 jours, les rats étaient testés sur des périodes de 7 jours : avant, pendant, après les injections quotidiennes de drogues. On mesurait la consommation globale exprimée en calories, la consommation de nourriture solide, la consommation de glucose en solution et le poids de l'animal.

TABLEAU V

Effets d'injections quotidiennes sur la consommation alimentaire

Animal	Consommation totale exprimée en calories	Nourriture solide en grammes	Glucose (en solution) en grammes	Poids des animaux en grammes
		MORPHINE		
Normal	108,02	18,63	8,92	371
4 mg/kg	— 19 %	— 25 %	— 25 % le 1er jour, ensuite retour au niveau normal	Normal
8 mg/kg	— 25 %	— 34 %	— 11 % N.S.	— 13 N.S.
16 mg/kg	— 32 %	— 38 %	— 20 % N.S.	— 16
7 jours après	— 26 %	— 26 %	Normale	Retour progressif au poids antérieur
		PÉTHIDINE		
Normal	100,1	20,5	4,8	318
20 mg/kg	— 12 %	— 21 %	+ 29 %	Arrêt de l'augmentation du poids
40 mg/kg	— 23 %	— 37 %	+ 40 %	
		DEXTROMORAMIDE		
Normal	93,2	12,3	11,0	292
1 mg/kg	— 22 %	— 21 %	— 23 %	— 12
2 mg/kg	— 44 %	— 44 %	— 48 %	— 35

Résultats significatifs à P = 0,01 sauf ceux signalés par N.S.

Résultats exprimés par animal et par jour.

Les rats ont reçu, dans les conditions ci-dessus indiquées, des injections quotidiennes de drogue :

— 20 rats ont reçu 4 mg/kg de morphine pendant 7 jours, puis 10 d'entre eux ont reçu 8 mg/kg pendant 7 jours, et 10 autres, 16 mg/kg pendant 7 jours.

- 20 rats ont reçu 20 mg/kg de péthidine pendant 7 jours, puis 40 mg/kg pendant 7 jours.

— 20 rats ont reçu 1 mg/kg de dextromoramide pendant 7 jours, puis 2 mg/kg pendant 7 jours.

Les rats avaient la nourriture et le glucose à leur disposition en permanence. L'injection de la drogue avait lieu vers 14 heures.

Il ressort de ces observations que les trois drogues ont une nette action sur la faim (Tableau V). Elles ont une action semblable sur la consommation globale de nourriture, exprimée en calories, sur la consommation de nourriture solide et sur le poids de l'animal. Elles ont, au contraire, une action différente sur la consommation de glucose : la morphine est pratiquement sans effet, la péthidine augmente la consommation de glucose, la dextromoramide la diminue. Cette divergence suggère que le mécanisme intime d'action de ces trois drogues doit être partiellement différent.

Conclusions.

Ces trois drogues ont sur la faim une action très importante, aussi nette que leur action sur la douleur. Cette transformation simultanée de deux comportements fondamentaux, dont la teneur affective est grande, doit être retenue pour la compréhension des effets psychiques de ces drogues.

Les variations de poids sous l'influence de la morphine sont bien connues : baisse durant la période où l'animal reçoit la drogue, remontée qui débute trois jours après la dernière injection (*Martin et coll.*, 1963).

Il est intéressant de rapprocher ces résultats de ceux de Soulairic (1959). *En utilisant une technique de mesure de la consommation alimentaire identique, sur des rats de* 300 *grammes environ, il note une diminution de la consommation alimentaire sous l'influence de l'atropine* (10 *mg/kg*) *et de*

l'amphétamine (0,6 mg/kg) injectées quotidiennement. Cette baisse est d'ailleurs dissociée : elle porte sur la nourriture solide et sur le glucose pour l'atropine, mais uniquement sur la nourriture solide pour l'amphétamine.

*
* *

Le noyau salicylé

Nous nous sommes intéressé à l'étude du noyau salicylé en raison de l'évidence de ces effets analgésiques et de la difficulté ou même parfois l'impossibilité de les prouver par l'expérimentation, aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Certes, Wolff, Hardy et Goodell (1941) ont noté une élévation de 35 % du seuil douloureux par la chaleur radiante ; Harrison et Bigelow (1943), utilisant la douleur d'un muscle ischémié au travail, constatent une élévation du seuil de 25 %. Mais ces deux groupes d'auteurs signalent qu'un placebo élève le seuil de façon comparable. Chez l'animal, il faut atteindre les doses léthales 50, c'est-à-dire des effets toxiques et non analgésiques, pour constater une diminution de la réaction à la douleur (Bacq, 1955). La plupart des expérimentateurs constatent qu'il est, en fait, impossible de mettre en évidence l'action de ce produit (Sonnenschein et Ivy, 1949 ; Ercoli et Lewis, 1945).

Mais toutes ces expérimentations ont porté sur des seuils de sensation ou de réaction. Or, Beecher (1959) se demande justement si la recherche d'une action au niveau du seuil de la douleur convient bien à ce genre d'expérimentation : « Perhaps the difficulty is that pain threshold measurements are irrelevant to the problem » (p. 128). C'est pourquoi nous avons repris l'étude en utilisant notre méthode. Nous avons employé le noyau salicylé sous deux formes : l'une traditionnelle, l'acide acétylsalicylique, l'autre nouvelle, qui présente le grand avantage d'être hydrosoluble, le tartrate acide de morpholino-éthyl-oxy-phényl-O-diéthylamide.

A. — Effet du noyau salicylé administré par voie gastrique

L'acide acétylsalicylique et son dérivé soluble étaient administrés par tubage gastrique une heure avant la mesure. C'est,

en effet, une heure après l'ingestion que la salicylémie atteint son maximum (Bouvet et coll., 1963). Nous avons donné des doses d'acide acétylsalicylique de 120 et 240 mg/kg, et des doses de son dérivé soluble de 300 et 600 mg/kg. Le rapport des doses a été établi à 1/2,5, qui est le rapport des poids moléculaires de ces deux produits. Nous donnions donc, dans les deux cas, une quantité égale du groupement salicylé.

Nos résultats montrent que (Tableaux VI et VII) :

1° Pour une même quantité de groupement salicylé, l'effet est exactement le même aussi bien sur la réaction appréciée globalement que sur chacune des composantes. C'est donc bien le groupement salicylé qui est la cause des modifications constatées. Dans les deux cas, le comportement des animaux est normal, peut-être un peu plus calme qu'habituellement.

Tableau VI

Effet de l'acide acétyl-salicylique per os

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsures des électrodes
120 mg/kg	— 17,3 %	— 8 %	— 30 %	+ 7 %	— 55 %
N = 10 Signification P =	0,01	0,10	0,001	NS	0,01
240 mg/kg	— 24,3 %	— 17 %	— 42 %	+ 4 %	— 54 %
N = 10 Signification P =	0,01	0,001	0,001	NS	0,01

Tableau VII

Effet du dérivé soluble de l'acide acétyl-salicylique per os

300 mg/kg	— 18,6 %	— 10 %	— 26 %	— 4 %	— 54 %
N = 10 Signification P =	0,01	0,01	0,01	NS	0,01
600 mg/kg	— 23,8 %	— 15 %	— 39 %	+ 2 %	— 55 %
N = 10 Signification P =	0,01	0,01	0,001	NS	0,01

Variation en pourcentage de l'état normal.

2° Cette baisse de la réaction porte sur tous les voltages, aussi bien sur les stimulations faibles, de bas voltage, près du seuil, que sur les stimulations fortes de voltage élevé (fig. 14 et 15).

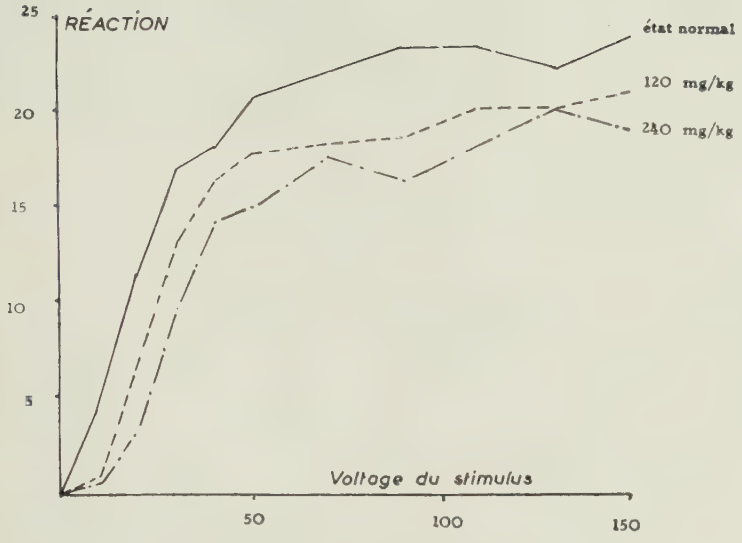


Fig. 14. — Effet de l'acide acétylsalicylique per os sur la réaction globale.

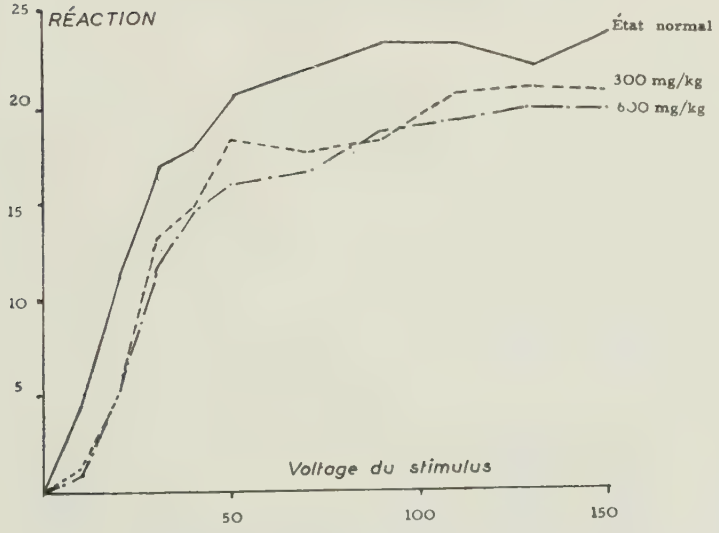


Fig. 15. — Effet du dérivé soluble de l'acide acétylsalicylique per os sur la réaction globale.

3° Les modifications sont inégales selon les composantes envisagées : le cri n'est pas affecté par ces drogues ; la morsure des électrodes n'est que modérément diminuée, et surtout cette diminution ne croît pas avec la dose ; par contre, le sursaut et plus encore la fuite sont très significativement abaissés (fig. 16 et 17).

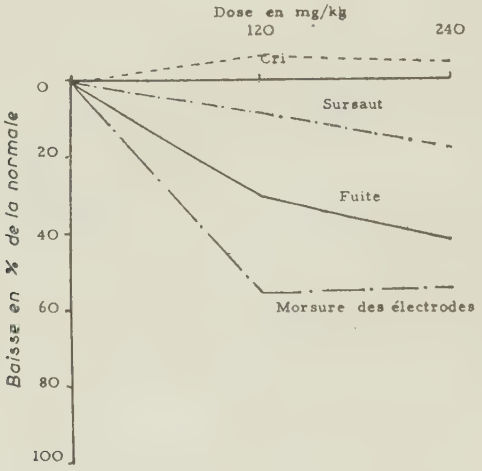


Fig. 16. — Effet de l'acide acétylsalicylique per os sur les quatre composantes.

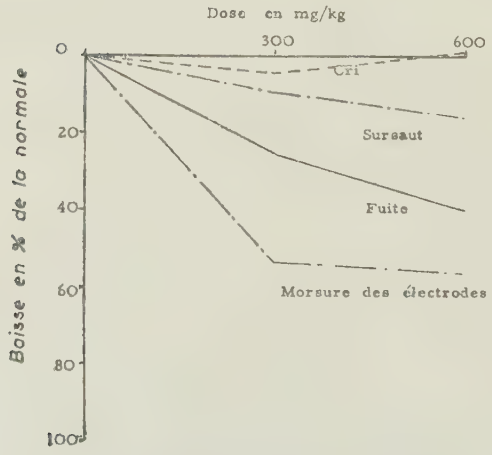


Fig. 17. — Effet du dérivé soluble de l'acide acétylsalicylique per os sur les quatre composantes.

B. — Effet du dérivé hydrosoluble injecté par voie intrapéritonéale

Ce produit était injecté aux doses de 50 et 100 mg/kg, 30 minutes avant la mesure.

Nos résultats montrent que (Tableau VIII) :

TABLEAU VIII

Effet du dérivé hydrosoluble de l'acide acétyl-salicylique par voie intrapéritonéale

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsures des électrodes
50 mg/kg	— 18,8 %	— 12 %	— 25 %	— 11 %	— 54 %
N = 10 Signification P =	0,01	0,001	0,001	0,01	0,01
100 mg/kg	— 22,0 %	— 15 %	— 29 %	— 16 %	— 33 %
N = 10 Signification P =	0,001	0,001	0,001	0,02	0,05

Variation en pourcentage par rapport à l'état normal.

1° Ce produit donne les mêmes effets que par voie gastrique. La réaction est globalement abaissée et cette baisse porte aussi bien sur les stimulations faibles de bas voltage que sur les stimulations fortes de voltage élevé (fig. 18).

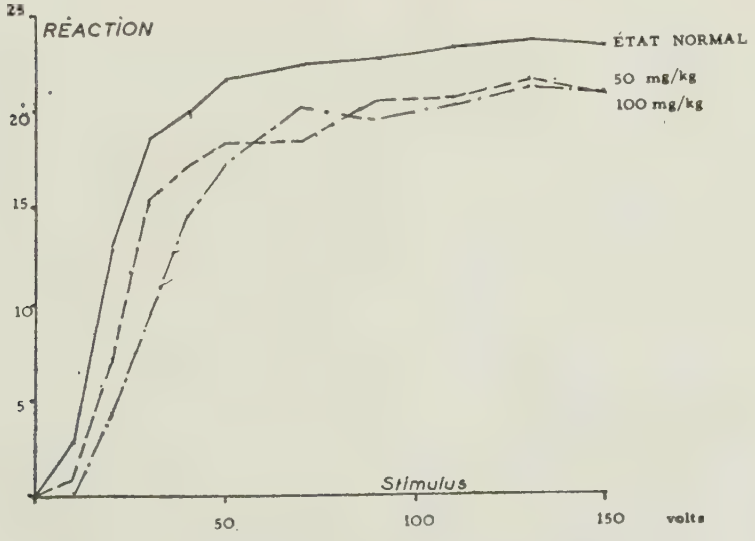


FIG. 18. — Effet du dérivé soluble de l'acide acétylsalicylique par voie intrapéritonéale sur la réaction globale.

2° Toutefois, la diminution de la réaction porte sur toutes les composantes de la réaction, même le cri. La réaction est donc globalement diminuée, mais sa composition n'a pas varié. L'effet de ce dérivé est cependant plus constant et plus significatif sur le sursaut et la fuite, en particulier, avec la dose forte (100 mg/kg) (fig. 19).

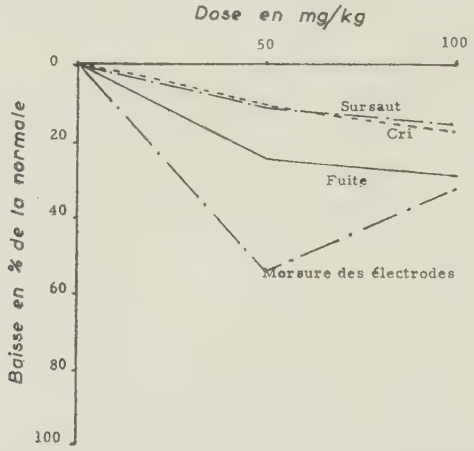


Fig. 19. — Effet du dérivé soluble de l'acide acétylsalicylique par voie intrapritonéale sur les quatre composantes.

3° On peut constater que la dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale a une action égale à celle de la dose de 300 mg/kg par voie gastrique. De même, la dose de 100 mg/kg par voie intrapéritonéale est équivalente à celle de 600 mg/kg par voie gastrique. Le rapport d'efficacité entre le dérivé hydrosoluble injecté par voie intrapéritonéale après un délai de 30 minutes et le même dérivé administré par voie gastrique après un délai de 60 minutes est donc de :

$$\frac{50 \text{ mg/kg}}{300 \text{ mg/kg}} = \frac{100 \text{ mg/kg}}{600 \text{ mg/kg}} = \frac{1}{6}$$

La voie intrapéritonéale apparaît donc 6 fois plus efficace que la voie gastrique.

4° Enfin, avec des doses supérieures de 200 mg/kg à 500 mg/kg, apparaissent des signes toxiques : hyperréflectivité, crises d'épilepsie et, dans un certain nombre de cas, coma et mort de l'animal.

C. — Effet de modificateurs des systèmes cholinergique et adrénergétique sur l'action analgésique du dérivé hydrosoluble de l'acide acétyl-salicylique

Nous avons utilisé la propriété qu'a le dérivé de l'acide acétyl-salicylique d'être administrable aisément et, par là, d'être constamment efficace après un délai de 30 minutes pour rechercher si un certain nombre de drogues possédaient une synergie ou un antagonisme vis-à-vis de son action antialgique.

Nous avons donc employé une substance cholinergique : l'ésérine ; une anticholinergique : l'atropine ; une adrénergique : l'amphétamine, et une anti-adrénergique : la dibénamine.

Ces drogues étaient injectées par voie intrapéritonéale, 5 minutes après le dérivé hydrosoluble.

1° Effets simultanés du dérivé hydrosoluble et de l'ésérine.

Dans cette expérience, tous les animaux ont reçu 0,5 mg/kg d'ésérine et soit 50 mg/kg, soit 100 mg/kg de dérivé hydrosoluble. (Tableau IX).

Tableau IX

Effets de l'ésérine sur des animaux traités par le dérivé hydrosoluble du noyau salicylé

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes	Lèchement
50 mg/kg	0	0	— 27 %	+ 12 %	+ 55 %	+ 3 %
N = 10						
Signification P =			0,01	0,05	0,01	
100 mg/kg	+11,7 %	+ 10 %	+ 7 %	0	+ 47 %	+ 3 %
N = 10						
Signification P =	0,001	0,01	NS		0,01	

Variation calculée en pourcentage de la réaction normale.

Vis-à-vis de la faible dose, l'ésérine ne rétablit ni la réaction dans son ensemble, ni le sursaut, ni surtout la fuite, qui est au contraire encore diminuée, tandis que le cri et la morsure des électrodes sont rétablis à leur niveau normal. Enfin, apparaît la réaction de lèchement des organes génitaux que nous reverrons. L'ésérine a donc un antagonisme dissocié, spécifique des réactions de cri et de morsure des électrodes et une certaine synergie sur la réaction de fuite.

Vis-à-vis de la forte dose, l'ésérine a un antagonisme un peu différent, puisqu'elle augmente globalement la réaction et rétablit le sursaut et la morsure des électrodes à un niveau presque normal. La fuite et le cri ne sont pas modifiés. Or, nous venons de voir que l'ésérine avait, avec la faible dose de noyau salicylé, une synergie vis-à-vis de la fuite, et un antagonisme vis-à-vis du cri. Ce paradoxe apparent doit être retenu. Enfin, la réaction de lèchement des organes génitaux est retrouvée.

2° Effets simultanés du dérivé hydrosoluble et de l'atropine.

Dans cette expérience, les animaux ont reçu 20 mg/kg d'atropine et soit 50, soit 100 mg/kg de dérivé hydrosoluble. (Tableau X).

Tableau X

Effets de l'atropine sur les animaux traités par le dérivé hydrosoluble du noyau salicylé

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
50 mg/kg	+ 14,3 %	+ 3 %	+ 25 %	+ 16 %	— 18 %
N = 5					
Signification P =	0,02	0,05	0,02	NS	NS
100 mg/kg	+ 12,6 %	+ 13 %	+ 28 %	+ 10 %	— 55 %
N = 5					
Signification P =	0,001	0,01	0,05	NS	0,02

Variation calculée en pourcentage de la réaction normale.

Vis-à-vis de la faible dose, l'atropine possède un antagonisme dissocié, inverse de celui de l'ésérine. La réaction globale, le sursaut et surtout la fuite sont augmentés et retrouvent un niveau voisin de l'état normal. Par contre, ni le cri, ni la morsure des électrodes ne sont modifiés de façon significative.

Vis-à-vis de la dose forte, on note le même antagonisme ; la dissociation est encore plus nette, car la morsure des électrodes est abaissée, alors que le sursaut et la fuite sont augmentés.

3° Effets simultanés du dérivé hydrosoluble et de l'amphétamine.

Les animaux ont reçu simultanément 1 mg/kg d'amphétamine et soit 50, soit 100 mg/kg du dérivé hydrosoluble. (Tableau XI).

Tableau XI

Effets de l'amphétamine sur des animaux traités par le dérivé hydrosoluble du noyau salicylé

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
50 mg/kg	+ 12,5 %	+ 6 %	+ 21 %	+ 19 %	— 24 %
N = 5 Signification P =	0,05	0,01	0,01	0,01	0,01
100 mg/kg	+ 12,2 %	+ 11 %	+ 40 +	+ 3 %	— 59 %
N = 5 Signification P =	0,05	0,01	0,01	NS	0,02

Variation calculée en pourcentage de la réaction normale.

Vis-à-vis de la faible dose, l'amphétamine réalise un antagonisme presque complet : la réaction globale est nettement améliorée, et surtout le sursaut, la fuite et le cri sont rétablis presque à leur niveau antérieur. Seuls la morsure des électrodes est encore diminuée par l'amphétamine.

Vis-à-vis de la forte dose, l'antagonisme de l'amphétamine est moins parfait, puisque la réaction globale n'est que partiellement rétablie ; surtout une certaine dissociation apparaît :

le sursaut est rétabli à son niveau antérieur, la fuite à un niveau un peu supérieur, alors que le cri est inchangé et la morsure des électrodes abaissée.

4° Effets simultanés du dérivé hydrosoluble et de la dibénamine.

Les animaux ont reçu simultanément 0,6 mg/kg de dibénamine et soit 50, soit 100 mg/kg du dérivé hydrosoluble. (Tableau XII).

Tableau XII

Effets de dibénamine sur des animaux traités par le dérivé hydrosoluble du noyau salicylé

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsures des électrodes
50 mg/kg	1,8 %	+ 2 %	— 3 %	+ 8 %	+ 16 %
N = 5 Signification P =	NS	NS	NS	NS	NS
100 mgk/g	9,8 %	+ 12 %	— 1 %	+ 15 %	+ 42 %
N = 5 Signification P =	0,02	0,02	NS	0,01	0,05

Variation calculée en pourcentage de la réaction normale.

Vis-à-vis de la dose faible, la dibénamine ne manifeste aucune action, ni synergie, ni antagonisme.

Vis-à-vis de la dose forte, elle manifeste un antagonisme partiel et dissocié. La réaction globale n'est que partiellement rétablie, de même que le sursaut. La fuite reste inchangée. Au contraire, le cri et la morsure des électrodes sont augmentés.

Conclusions.

1° *Le groupement salicylé, étudié sous deux formes, l'acide acétyl-salicylique et un dérivé hydrosoluble, a une action analgésique nette mais dissociée.* Par voie parentérale, l'action porte sur toutes les composantes de la réaction, mais plus spécialement sur le sursaut et la fuite. Par voie orale, l'action porte sur le sursaut et la fuite, laisse le cri intact et n'atteint que modérément la morsure des électrodes.

2° *L'étude de la synergie et des antagonistes (Tableaux XIII et XIV) des modificateurs des systèmes cholinergiques et adrénergiques sur la réaction globale et les diverses composantes fait apparaître une similitude d'action, d'une part, de l'ésérine et de la dibénamine dans 9 cas sur 10, d'autre part, de l'atropine et de l'amphétamine dans 5 cas sur 10. Au contraire, on ne peut associer les deux drogues dépressives, l'atropine et la dibénamine : 8 effets divergents sur 10 ; ni les deux drogues excitantes, l'ésérine et l'amphétamine : 7 effets divergents sur 10.*

Tableau XIII

Synergie et antagonisme des modificateurs des systèmes cholinergique et adrénergique sur l'action antialgique du dérivé hydrosoluble de l'acide acétyl-salicylique à la dose de 50 mg/kg

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
Esérine 0,5 mg/kg	0	0	SS	AA	AA
Atropine 20 mg/kg	AA	A	AA	0	SS
Amphétamine 1 mg/kg	A	A	AA	AA	SS
Dibénamine 0,6 mg/kg	0	0	0	0	0

Tableau XIV

Synergie et antagonisme des modificateurs des systèmes cholinergique et adénergique sur l'action antialgique du dérivé hydrosoluble de l'acide acétyl-salicylique à la dose de 100 mg/kg

Esérine 0,5 mg/kg	A	A	0	0	AA
Atropine 20 mg/kg	A	AA	AA	0	SS
Amphétamine 1 mg/kg	A	A	AA	0	SS
Dibénamine 0,6 mg/kg	A	A	0	AA	AA

Symbole :

A : antagonisme partiel ; S : synergie partielle
AA : antagonisme complet ; SS : synergie importante

Nous reviendrons sur ces données pour rechercher un mécanisme possible de l'action du groupement salicylé. Notons toutefois, dès maintenant, que :

— le sursaut est rétabli essentiellement par le groupe atropine-amphétamine ;

— la fuite n'est rétablie que par le groupe atropine-amphétamine, alors que l'ésérine la diminue encore ;

— le cri n'est jamais rétabli par l'atropine ;

— la morsure des électrodes est rétablie par le groupe ésérine-dibénamine, alors que le groupe atropine-amphétamine contribue à la diminuer encore.

3° Sur le plan méthodologique, il nous semble important de souligner que la seule mesure de l'action du groupement salicylé sur la réaction globale ou sur une réponse simple comme le sursaut ne permet ni de saisir les effets analgésiques de cette drogue, ni de mettre en évidence les antagonismes des diverses drogues adrénergiques ou cholinergiques. Seule l'analyse de la réaction à la douleur permet ces résultats.

***

Action de l'imipramine

L'imipramine est une substance qui a d'abord été utilisée pour ses effets psychotropes. On lui reconnaît une action antidépressive (Kuhn, 1957), qu'on a souvent étudiée chez l'homme ; cette action se réaliserait par une diminution du seuil thymique (Ochonisky et Soulairac, 1961). On a été progressivement amené à constater une action analgésique, en particulier sur les douleurs chroniques mais d'intensité modérée, surtout lorsqu'à la douleur s'associait un syndrome dépressif (Paoli, Darcourt et Cossa, 1960 ; Bourel et Sabouraud, 1961). C'est pourquoi il nous a paru intéressant de rechercher quels peuvent être les effets d'une drogue psychotrope sur la douleur expérimentale.

L'imipramine était administrée par voie intrapéritonéale 30 minutes avant la mesure. Deux doses ont été utilisées : 25 et 50 mg/kg. La dose 75 mg/kg a été abandonnée après essai, comme trop proche de la dose léthale 50 : elle a provoqué

quelques crises convulsives et la mort d'un rat. Dix animaux ont été utilisés pour chaque dose.

A. — Effets analgésiques.

Nos résultats montrent que cette dose psychotrope, qui ne modifie pas de façon évidente le comportement spontané des animaux, possède bien un effet antialgique (Tableau XV).

Tableau XV
Effet de l'imipramine

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
25 mg/kg I.P.	— 28 %	— 27 %	— 20 %	— 34 %	— 72 %
N = 9 Signification P =	0,01	0,01	0,01	0,05	0,01
50 mg/kg I.P.	— 33 %	— 19 %	— 40 %	— 36 %	— 52 %
N = 10 Signification P =	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Variation calculée en pourcentage de la réaction normale.

1° Cet effet diminue globalement la réaction à la douleur, et cette diminution porte sur toutes les stimulations, mais de façon plus nette sur les stimulations faibles de bas voltage que sur les stimulations fortes de voltage élevé. (Fig. 20).

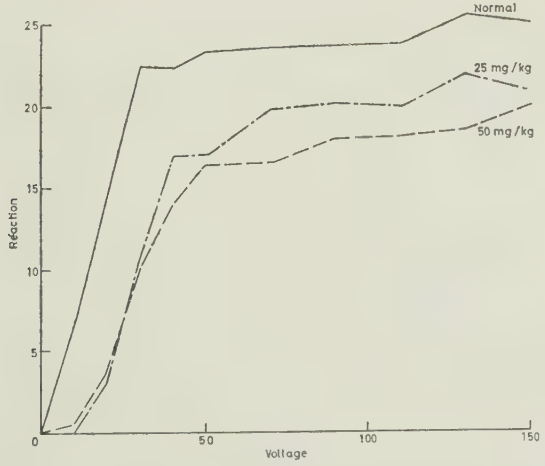


Fig. 20. — Effet de l'imiparine sur la réaction globale.

2° Cette diminution porte sur les quatre composantes de la réaction. Cette diminution simultanée de toutes les réponses est un effet original. (Fig. 21).

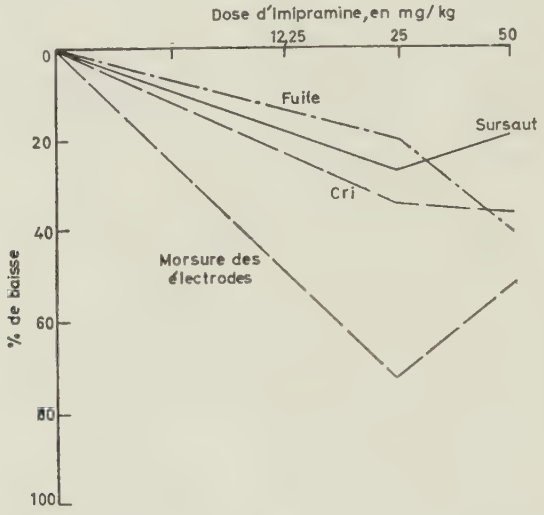


Fig. 21. — Effet de l'imiparine sur les quatre composantes.

B. — Recherche des antagonismes.

Nous avons cherché si une drogue capable d'exciter un système adrénergique ou cholinergique pouvait antagoniser cet effet global.

1° L'amphétamine était administrée à la dose de 1 mg/kg par voie intrapéritonéale, puis l'imipramine à la dose de 5 mg/kg 5 minutes après ; la mesure débutait après un délai de 30 minutes. (Tableau XVI).

Tableau XVI

Effets de l'amphétamine (1 mg/kg) sur des animaux traités par l'imipramine (50 mg/kg)

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
N = 6	+ 28 %	+ 14 %	+ 51 %	+ 22 %	— 18 %
Signification P =	0,01	0,05	0,01	0,05	NS

Variation calculée en pourcentage de la réaction normale.

L'amphétamine manifeste un antagonisme très puissant, mais dissocié.

La réaction est globalement redevenue voisine de l'état normal, de même que le sursaut et le cri ; la fuite a dépassé le niveau habituel. La morsure des électrodes est légèrement diminuée, de façon non significative. (Fig. 22).

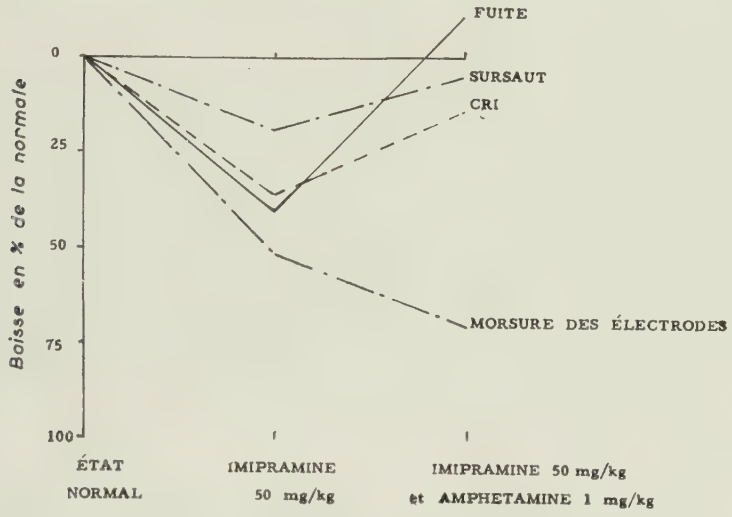


Fig. 22. — Antagonisme de l'amphétamine vis-à-vis de l'imipramine.

2° L'ésérine manifeste également un antagonisme partiel (Tableau XVII). Mais nous avons rencontré certaines difficultés pour le mettre en évidence. Pour des doses fortes : 50 ou 75 mg/kg d'imipramine, 0,50 ou 0,75 mg/kg d'ésérine, des

Tableau XVII

Effet de l'ésérine (0,125 mg/kg) sur les animaux traités par l'imipramine (25 mg/kg)

	Cri
N = 6 Signification P = 0,01	+ 31 %

Variation calculée en pourcentage de la réaction normale.

phénomènes annexes ont perturbé la mesure : crises d'agitation, crises cloniques avec contractions rythmiques des pattes ; deux rats sont morts. Aucun effet n'a donc pu être mis en évidence du fait de la toxicité de l'association.

Pour les doses faibles : 0,250 mg/kg d'ésérine, puis 25 mg/kg d'imipramine injectée 6 minutes après (ordre d'injections le mieux toléré), une seule différence significative est apparue : le cri est pratiquement rétabli à son niveau antérieur. Les autres réactions sont inchangées.

3° L'amphétamine et l'ésérine employées ensemble ont montré un antagonisme presque parfait : les animaux qui ont reçu, dans l'ordre suivant : 0,250 mg/kg d'ésérine, 25 mg/kg d'imipramine et 1 mg/kg d'amphétamine, ne présentaient plus de différence statistiquement valable avec les animaux normaux pour aucune des composantes de la réaction. Toutefois, on peut remarquer un nivellement : les rats les plus excitables à l'état normal sont plus calmes, et les rats les moins excitables sont plus réactifs.

Conclusions.

1° *L'imipramine possède une action analgésique nette, portant sur toutes les composantes de la réaction à la douleur. Des drogues étudiées jusqu'ici, elle est celle qui atteint le plus nettement le sursaut.*

2° *L'amphétamine et l'ésérine ont montré des propriétés antagonistes certaines, mais dissociées. L'amphétamine a cependant une action beaucoup plus nette, puisque la réaction est globalement revenue à un niveau normal, et que 3 des 4 composantes ont été rétablies. L'ésérine n'a un effet antagoniste vis-à-vis de l'imipramine que sur le cri.*

3° *Enfin, l'association d'amphétamine et d'imipramine rétablit les réactions pratiquement normales statistiquement, mais en écrasant les différences de réactivité que les rats présentaient entre eux à l'état normal.*

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de Domenjoz et Theobald (1956), qui trouvent à l'imipramine une action assez comparable à celle de la chlorpromazine, dont la formule

chimique est d'ailleurs proche. Ces auteurs trouvent un effet de blocage à la fois des synapses sympathiques et des synapses parasympathiques. De plus, l'imipramine possède un net antagonisme vis-à-vis de la sérotonine, aussi bien sur la contraction de la musculature lisse de l'iléon de cobaye que sur la production d'ulcères gastriques expérimentaux. Dengler, Spiegel et Titus (1961) ont montré que l'imipramine empêche la fixation de nor-adrénaline par le tissu splénique, de même qu'un certain nombre d'autres drogues dont la chlorpromazine et l'ergotamine. Himwich et Costa (1960) ont trouvé que l'imipramine diminue la quantité de sérotonine libre dans diverses formations nerveuses dont l'amygdale, l'hypothalamus, le tronc cérébral et le noyau caudé. Pletscher et Gey (1962) ont précisé cet effet : l'imipramine ne s'oppose pas à l'augmentation des monoamines provoquées par l'iproniazide, mais s'oppose à la diminution déclenchée par la sérotonine, de la même façon, quoique à un degré moindre, que la chlorpromazine. Ces auteurs pensent, comme Himwich et Costa, que l'imipramine perturbe le métabolisme des monoamines, peut-être par réduction de l'activité de la 5 H T P - décarboxylase.

*
* *

Action d'un dérivé de l'iminostilbène

Ce produit pose un problème assez différent des drogues étudiées précédemment.

Il présente la particularité de n'être efficace que sur la névralgie du trijumeau (Blom, 1962 ; Bonduelle et coll., 1962 a et 1963). Les douleurs, même paroxystiques, d'autres territoires, ne sont pas sensibles à ce médicament et les douleurs permanentes dans le territoire du trijumeau ne sont qu'inconstamment améliorées. Or, on connaît également à ce produit des propriétés antiépileptiques s'opposant particulièrement au grand mal, à l'épilepsie psychomotrice et particulièrement aux troubles psychiques intercritiques (Bonduelle, 1962 b). Une telle ambivalence thérapeutique a déjà été rencontrée avec les hydantoïnes dont la formule chimique est très différente de celle de l'iminostilbène (Kugelberg et Lindblom, 1959).

Nous avons donc étudié l'action de cette drogue pour répondre à une double question : d'un point de vue méthodologique, pour savoir si notre méthode permettait de retrouver un effet antialgique aussi spécifique ; d'un point de vue pharmacologique, pour rechercher les mécanismes qui permettraient d'expliquer à la fois ses propriétés antiépileptiques et son action analgésique.

Le dérivé de l'iminostilbène a été administré par voie gastrique une heure avant le début de la mesure, aux doses de 50, 100 et 200 mg/kg. Il était soit en suspension dans l'eau, soit en solution dans le propylène-glycol (aucune différence n'est apparue entre ces deux modes d'administration).

Nos résultats expérimentaux confirment l'action analgésique spécifique de ce corps.

A. — Sur la douleur cutanée.

Le dérivé de l'iminostilbène reste inefficace, malgré la dose relativement élevée que nous avons utilisée : 100 mg/kg (Tableau XVIII). Toutefois, la morsure des électrodes est nettement diminuée, et cet effet sur la composante la plus complexe de la réaction peut nous donner une première indication sur le niveau d'action élevé de ce produit.

Tableau XVIII

Effet du dérivé de l'iminostilbène sur la douleur cutanée

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
100 mg/kg per os	— 7,2 %	— 2 %	— 4 %	— 6 %	— 60 %
N = 15					
Signification P =	NS	NS	NS	NS	0,05

Variation calculée en pourcentage de la réaction normale.

B. — Sur la douleur trigéminale.

L'action de cette drogue est, au contraire, évidente (Tableau XIX).

TABLEAU XIX

Effet du dérivé de l'iminostilbène sur la douleur trigéminale

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Frottement du museau
50 mg/kg per os N = 4	— 8,0 %	— 6 %	+ 2 %	— 26 %	Non mesurée
Signifiaction P =	NS	0,05	NS	NS	
100 mg/kg N = 8	— 22 %	— 7 %	— 5 %	— 43 %	— 72 %
Signification P =	0,01	NS	NS	0,01	0,01
200 mg/kg N = 6	— 30 %	— 9 %	— 16 %	— 59 %	— 74 %
Signification P =	0,01	NS	NS	0,01	0,01

1° Son effet s'exerce sur toutes les stimulations, mais de façon plus nette et plus intense sur les stimulations fortes, provoquées par des salves comportant les chocs les plus nombreux. (Fig. 23).

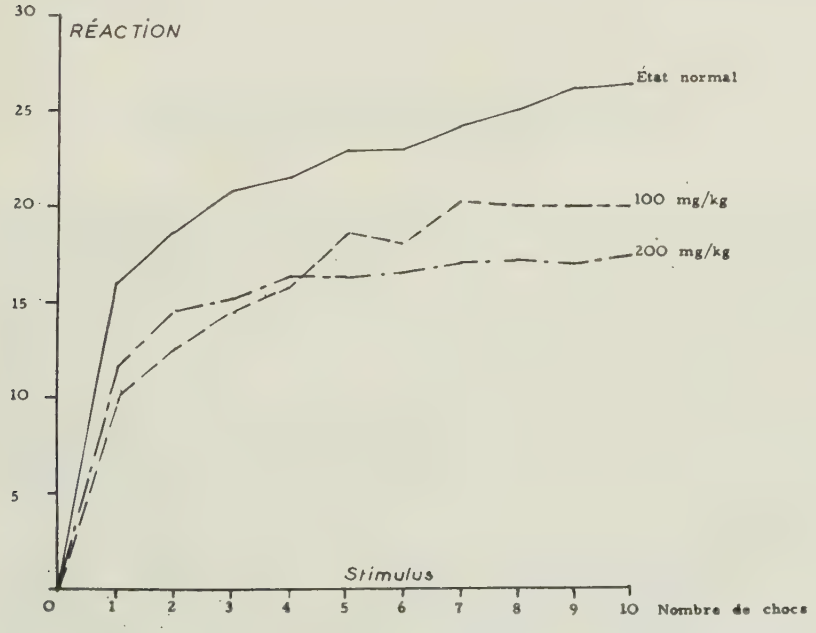


FIG. 23. — Effet du dérivé de l'iminostilbène sur la réaction globale.

2° Les diverses composantes de la réaction ne sont pas également atteintes : le sursaut et la fuite ne sont pratiquement pas modifiés ; le cri et le frottement du museau sont, au contraire, très diminués. Ce sont donc les réactions les plus affectives et les plus complexes qui sont spécifiquement modifiées par le dérivé de l'iminostilbène. (Fig. 24).

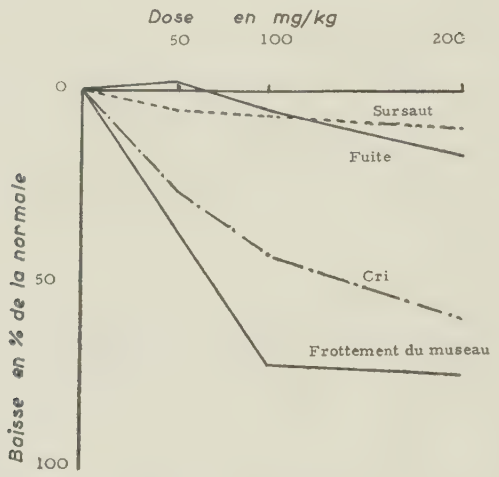


Fig. 24. — Effet du dérivé de l'iminostilbène sur les quatre composantes de la réaction à la douleur trigéminale.

3° La mesure de l'excitabilité après un choc douloureux montre une diminution de moitié de l'hyperexcitabilité habituelle. (Fig. 25).

C. — Recherche des antagonismes.

Pour essayer de préciser le mécanisme et le lieu d'action du dérivé de l'iminostilbène, nous avons recherché l'antagonisme et la synergie d'un certain nombre de substances dont l'action est connue.

1. L'association d'une substance cholinergique (ésérine 0,5 mg/kg (N = 7) ou anticholinergique (atropine 20 mg/kg (N = 7) ne modifie en rien les effets du produit. La composition

même de la réaction de l'animal à la douleur, critère le plus sensible de l'action d'une substance, ne change pas de façon significative.

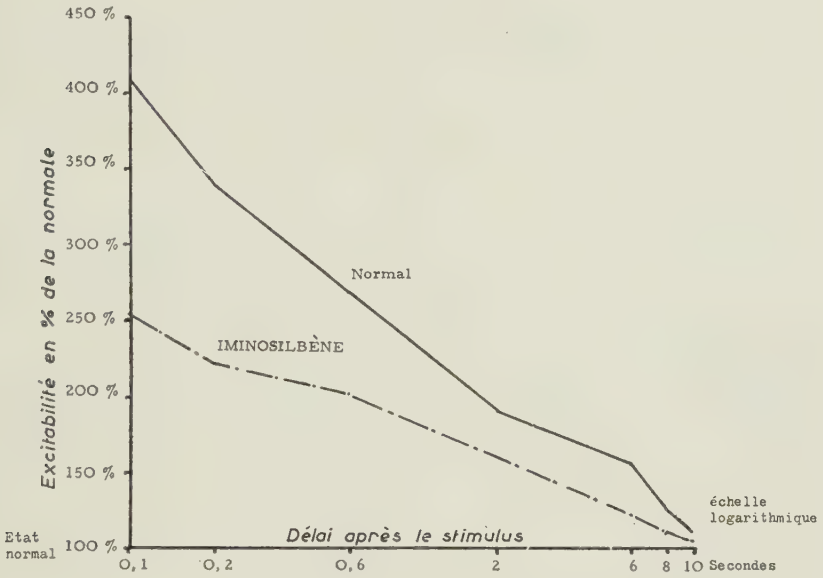


Fig. 25. — Variations dans le temps de l'excitabilité après un stimulus douloureux trigéminal. Effet de l'iminostilbène.

2. L'association d'une substance adrénergique (amphétamine 2 mg/kg) rétablit en apparence la réaction à son niveau habituel. Mais l'amphétamine ne rétablit pas une réaction normale : elle augmente la réaction de fuite sur laquelle le dérivé de l'iminostilbène n'agit pas. Il s'agit donc d'un faux antagonisme.

3. L'association de caféine (10 mg/kg, injectée 30 minutes avant la mesure) est plus efficace. Elle redonne à la réaction globale à la douleur une intensité à peu près normale. Elle accroît également la réaction de fuite, mais elle rétablit presque complètement la réaction de frottement du museau et partiellement, mais nettement, le cri. La caféine possède donc un effet antagoniste partiel mais certain vis-à-vis du dérivé de l'iminostilbène. (Fig. 26).

TABLEAU XX

Effets de l'amphétamine, de la caféine et de l'association caféine et amphétamine sur les animaux traités par le dérivé de l'iminostilbène (100 mg/kg)

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Frottement du museau
Amphétamine 1 mg/kg	+ 24,8 %	+ 14 %	+ 44 %	+ 16 %	— 13 %
N = 6 Signification P =	0,01	0,01	0,01	NS	0,01
Caféine 20 mg/kg	+ 24 %	+ 5 %	+ 52 %	+ 19 %	+ 58 %
N = 6 Signification P =	0,01	NS	0,02	NS	0,02
Caféine 20 mg/kg plus ésérine 0,5 mg/kg	+ 25,5 %	+ 11 %	+ 49 %	+ 23 %	+ 72 %
N = 5 Signification P =	0,01	NS	0,02	NS	0,02

Variation calculée en pourcentage de la réaction normale.

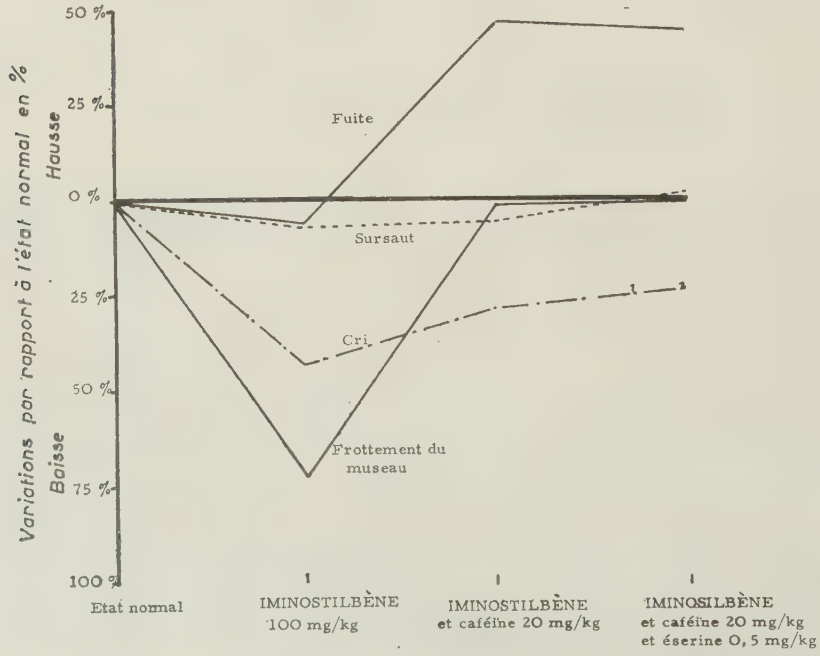


FIG. 26. — Effets de l'iminostilbène et de ses antagonistes sur les composantes de la réaction à la douleur trigéminale.

4. L'association simultanée de caféine et d'ésérine représente encore un meilleur antagonisme. La réaction à la douleur a repris une intensité égale à son niveau antérieur, mais sa composition reste différente : le sursaut est normal, la fuite est exagérée, le cri reste diminué, mais cependant moins qu'avec le dérivé de l'iminostilbène, associé simplement à la caféine. Le frottement du museau est pratiquement normal. L'adjonction d'ésérine a donc essentiellement augmenté le cri.

Conclusions.

1° *Notre méthode nous a permis de retrouver l'action spécifique du dérivé de l'iminostilbène sur la douleur trigéminale et son absence presque complète d'effet sur la douleur cutanée.*

2° *Ses effets ressemblent à ceux de la morphine, de la péthidine et de la dextromoramide : action sur les éléments les plus affectifs et les plus complexes : le cri et le frottement du museau dans la douleur trigéminale, la morsure des électrodes dans la douleur cutanée ; diminution de l'hyperexcitabilité qui apparaît après un choc douloureux.*

3° *L'antagonisme par la caféine, ou mieux par la caféine associée à l'ésérine, bien qu'il soit imparfait, permet cependant de supposer un mécanisme et un niveau d'action différents de ceux des autres analgésiques étudiés et sans doute élevés. Cela constitue une union possible entre ses propriétés antialgiques et ses propriétés anticomitiales. Or, à propos des hydantoïnes, qui possèdent également ces deux actions. Fromm et Landgran* (1962), *en explorant les structures mésencéphaliques, ont montré que ces médicaments n'agissent pas à la périphérie en bloquant l'arrivée des influx, mais au niveau des synapses à l'intérieur même des structures centrales.*

***

Interprétation générale de l'action des analgésiques

Nous avons vu que les quatre groupes de drogues étudiées possèdent des propriétés analgésiques mises en évidence expérimentalement par le fait qu'ils diminuent la réaction à la douleur. Mais si l'on examine plus précisément leurs effets sur les diverses composantes de la réaction, on s'aperçoit qu'ils ne sont pas identiques.

On peut schématiser deux types d'analgésiques (Tableau XXI).

Le premier agit sur toutes les composantes de la réaction, avec une prédominance sur le sursaut ou sur la fuite : ce sont le groupement salicylé et l'imipramine.

Tableau XXI

Tableau récapitulatif de l'effet des analgésiques sur les diverses composantes de la réaction à la douleur

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes ou frottement du museau
Morphine Péthidine Dextromoramide	—	0	0	— —	— —
Groupement salicylé	—	—	— —	0 ou —	0 ou —
Imipramine	—	— —	—	—	—
Dérivé de l'iminostilbène	—	0	0	— —	— —

Le second n'agit que sur le cri et la morsure des électrodes : ce sont les analgésiques majeurs, morphine, péthidine et dextromoramide et le dérivé de l'iminostilbène.

Nous avons recherché si ces deux modes d'action ne reposaient pas sur deux mécanismes différents, et plus précisément s'ils n'étaient pas explicables par la participation d'un système d'intégration spécifique.

Effet propre des modificateurs des systèmes adrénergique et cholinergique.

Nous avons, pour cela, étudié les modications que pourraient apporter à la réaction à la douleur les substances agissant sur les systèmes adrénergique (amphétamine et dibénamine) et cholinergique (ésérine et atropine). Pour serrer de plus près

le problème, nous n'avons utilisé que des doses relativement modérées, capables d'apporter une altération qualitative de la réaction exprimée par ses quatre composantes, plutôt qu'une diminution globale, inexpressive. C'est donc sur la composition de la réaction à la douleur qu'a porté notre étude.

De plus, nous avons mesuré les variations du seuil de réaction à un stimulus douloureux et l'hyperexcitabilité après un choc assez intense.

TABLEAU XXII

Effets des modificateurs des systèmes adénergique et cholinergique sur le seuil de réaction

	Seuil à l'état normal en volts	30 minutes après injection de la drogue	Différence		Signification P =
			en volts	%	
Amphétamine 2 mg/kg N = 6	27,9	15,5	— 12,5	— 45 %	0,01
Dibénamine 0,6 mg/kg N = 7	28,2	15,3	— 12,9	— 46 %	0,01
Ésérine 0,5 mg/kg N = 7	28,2	17,1	— 11,1	— 39 %	0,01
Atropine 20 mg/kg N = 8	27,9	38,0	+ 10,1	+ 36 %	0,01

1° *Effet de l'amphétamine.*

Elle abaisse le seuil de réaction à la douleur. (Tableau XXII).

A la dose employée, elle ne modifie pas globalement la réaction à la douleur, mais change la composition de la réaction : Le sursaut n'est pas modifié, la fuite est augmentée, le cri et la morsure des électrodes sont diminués. (Tableau XXIII, fig. 27 et 29).

Enfin, l'hypexexcitabilité après un choc douloureux n'est pratiquement pas modifiée en intensité, mais sa durée est abrégée. (Tableau XXVII, fig. 29).

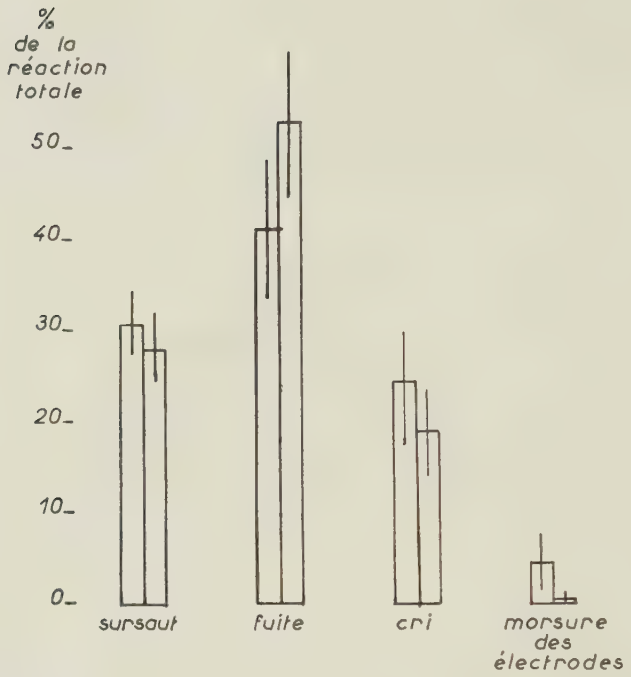


Fig. 27. — Effet de l'amphétamine sur la composition de la réaction.

Colonnes de gauche : état normal.

Colonnes de droite : avec drogue.

Tableau XXIII

Effet de l'amphétamine sur la composition de la réaction à la douleur

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
Etat normal		30,6 %	41,2 %	23,8 %	4,4 %
Amphétamine 2 mg/kg N = 10		27,9 %	52,9 %	18,8 %	0,4 %
Variation	0		+	—	—
Signification P =		NS	0,01	0,01	0,05

2° *Effet de la dibénamine.*

A la dose utilisée, elle accroît la réaction à la douleur, mais de façon modérée et non significative ; elle change la composition de la réaction : le sursaut est inchangé, la fuite diminue, le cri est un peu augmenté, la morsure des électrodes est très augmentée. (Tableau XXIV, fig. 28 et 29).

L'hyperexcitabilité après un choc douloureux est accrue de façon très importante en intensité et en durée. (Fig. 29).

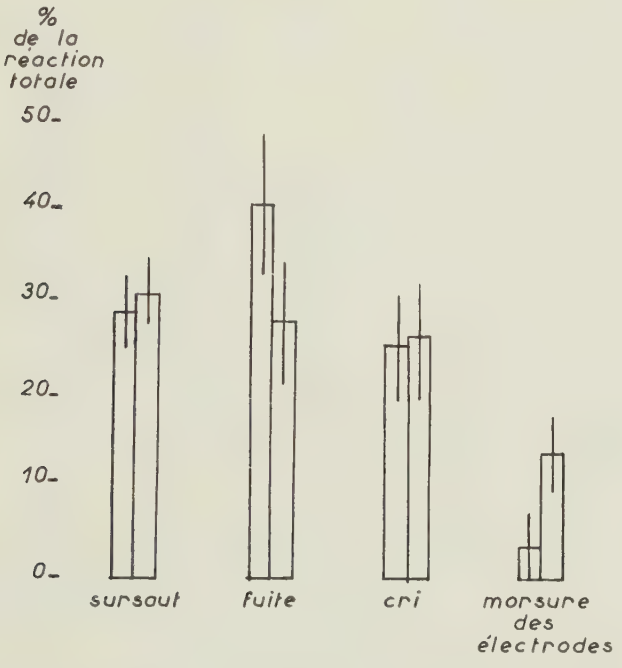


Fig. 28. — Effet de la dibénamine sur la composition de la réaction.

Colonnes de gauche : état normal.

Colonnes de droite : avec drogue.

TABLEAU XXIV

Effet de la dibénamine sur la composition de la réaction à la douleur

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsures des électrodes
Etat normal		29,1 %	41,8 %	19,3 %	3,9 %
Dibénamine 0,6 mg/kg N = 10		31,1 %	28,1 %	20,3 %	14,0 %
Variation	+11,6 %	+	—	—	+
Signification P =	N S	NS	0,01	NS	0,01

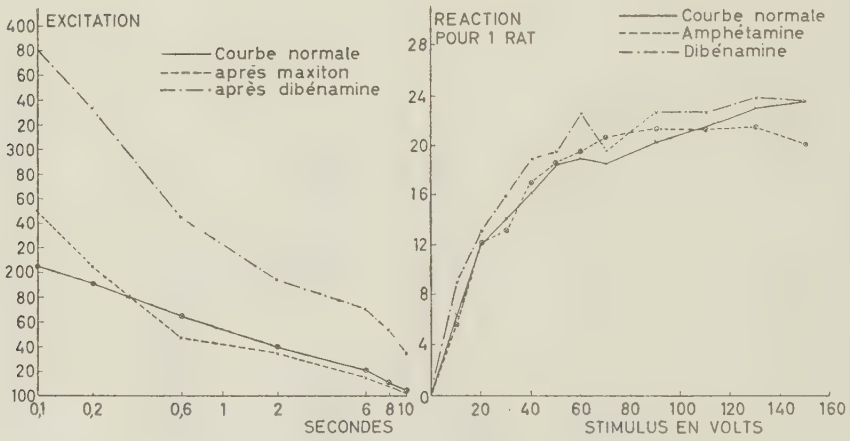


FIG. 29. — Système adénergique :
A gauche : courbe d'excitation.
A droite : courbe de réaction.

3° *Effet de l'ésérine.*

Elle abaisse le seuil de réaction à la douleur.

A la dose utilisée, elle ne modifie pas globalement la réaction, mais change sa composition. Le sursaut est inchangé, la fuite

diminuée, le cri et la morsure des électrodes augmentés. Enfin, une réaction nouvelle apparaît : le lèchement des organes génitaux. (Tableau XXV, fig. 30 et 32).

L'hyperexcitabilité après un choc douloureux est accrue de façon très importante en intensité et en durée (Fig. 32).

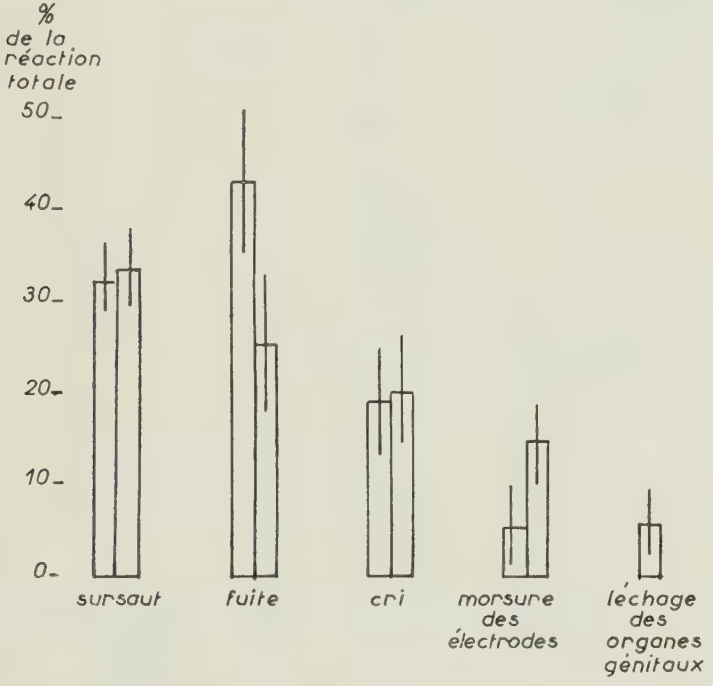


Fig. 30. — Effet de l'ésérine sur la composition de la réaction.

Colonnes de gauche : état normal.

Colonnes de droite : avec drogue.

Tableau XXV

Effets de l'ésérine sur la composition de la réaction à la douleur

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsures des électrodes	Léchage des organes génitaux
Etat normal		32,3 %	43,1 %	19,3 %	5,3 %	
Esérine 0,5 mg/kg N = 10		33,7 %	25,5 %	20,3 %	14,8 %	5,7 %
Variation	— 0,5 %	+	—	+	+	+
Signification P =	NS	NS	0,01	NS	0,01	

4° *Effet de l'atropine.*

Elle élève le seuil de réaction à la douleur.

A la dose utilisée, elle diminue globalement la réaction, mais change sa composition : le sursaut n'est pas modifié, la fuite est augmentée, le cri et la morsure des électrodes diminués. (Tableau XXVI, fig. 31 et 32).

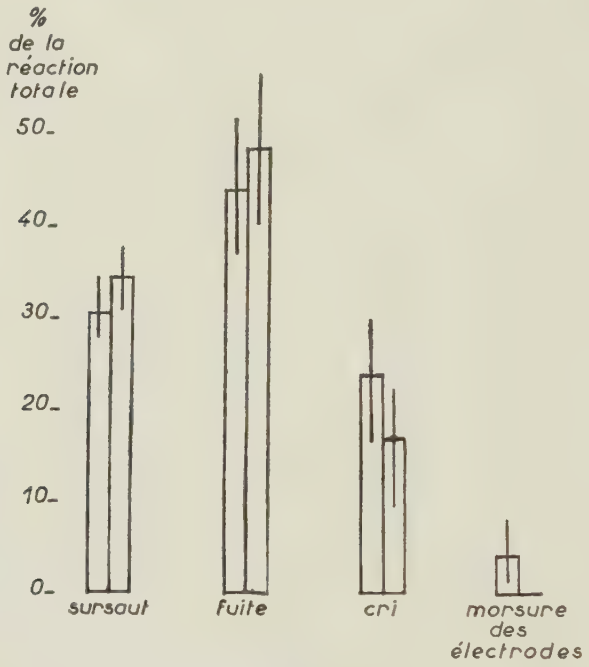


Fig. 31. — Effet de l'atropine sur la composition de la réaction.

Colonnes de gauche : état normal.

Colonnes de droite : avec drogue.

Tableau XXVI

Effet de l'atropine sur la composition de la réaction à la douleur

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsures des électrodes
Etat normal		30,6 %	44,2 %	23,8 %	4,4 %
Atropine 20 mg/kg N = 10		34,6 %	48,6 %	16,8 %	0
Variation	— 29,8 %	+	+	—	—
Signification P =	0,01	NS	0,01	0,01	0,01

L'hyperexcitabilité après un choc douloureux est un peu augmentée en intensité dans la première seconde, mais sa durée est abrégée. (Fig. 32).

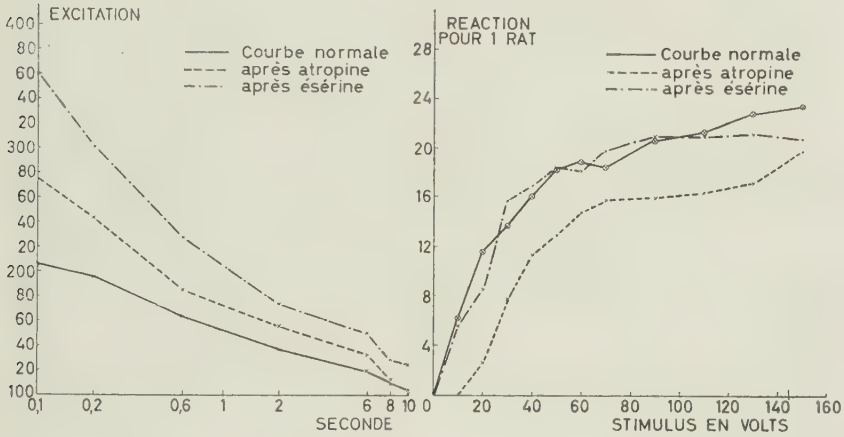


Fig. 32. — Système cholinergique :
A gauche : courbe d'excitation.
A droite : courbe de réaction.

Tableau XXVII

Effets des modificateurs des systèmes adrénergique et cholinergique sur l'hyperexcitabilité après un choc douloureux

	En intensité	En durée	Signification P =
Amphétamine 2 mg/kg N = 5	— 5 %	Diminuée Normale à la 10e seconde	NS
Dibénamine 0,6 mg/kg N = 5	+ 80 %	Elevée Normale vers la 18e ou 20e sec.	0,01
Esérine 0,5 mg/kg N = 5	+ 100 %	Elevée Normale vers la 16e ou 20e sec.	0,01
Atropine 20 mg/kg N = 5	+ 12 %	Diminuée Normale à la 10e seconde	NS

On peut distinguer deux types d'action :

Le premier, commun à l'amphétamine et à l'atropine : augmentation de la fuite, diminution du cri et de la morsure des électrodes, raccourcissement de la durée de l'hyperexcitabilité dont l'intensité n'est pas modifiée de façon importante.

Le second, commun à l'ésérine et à la dibénamine : diminution de la fuite, augmentation du cri et de la morsure des électrodes, accroissement important en intensité et en durée de l'hyperexcitabilité. De plus, avec l'ésérine apparaît une excitation génitale : le lèchement des organes génitaux chez le rat mâle. Des éjaculations, contrôlées par la recherche de spermatozoïdes, ont même été provoquées par des chocs douloureux chez des animaux ayant reçu des doses plus importantes d'ésérine.

On constate donc qu'une substance adrénergique joue un rôle analogue à une substance cholinolytique, de même qu'une substance adrénolytique joue un rôle analogue à une substance cholinergique.

On note enfin que la réaction globalement mesurée ne permet aucune conclusion, pas plus que la mesure du seuil de réaction. Le sursaut, enfin, apparaît presque immuable quel que soit produit injecté, aux doses utilisées. Seules l'analyse et la mesure de tous les éléments du comportement permettent donc de mettre en évidence l'effet de ces substances.

*
* *

Hypothèses de plusieurs niveaux d'intégration des réactions à la douleur

On est amené, à la fois par l'étude des analgésiques et par celle des modificateurs des systèmes fondamentaux, à postuler l'existence de deux systèmes distincts dans l'intégration des réactions à la douleur. Est-il possible de faire dépendre chaque groupe de composantes d'un système spécifiquement sensible à certaines substances pharmacologiques et par là de deviner un mode d'action des analgésiques ?

Nous avons émis l'hypothèse (Charpentier, 1961) selon laquelle les réactions comportementales à un stimulus douloureux dépendent de plusieurs niveaux de vigilance, chacun de ceux-ci étant sous la dépendance prédominante d'un système chimique spécifique.

Le premier système de vigilance fondamentale serait de type adrénergique et responsable des réactions diffuses, peu adaptées et peu durables, que sont le sursaut et la fuite. Ainsi s'expliqueraient l'agitation incessante, l'accroissement du sursaut et de la fuite chez les animaux sous l'influence de l'amphétamine, de même que le calme et la dépression de ces mêmes éléments chez les animaux sous l'influence de la dibénamine.

Le second système de vigilance spécialisée serait cholinergique et responsable des réactions plus affectives et plus coordonnées, plus adaptées aussi à la nature du stimulus, que sont le cri et la morsure des électrodes. Ainsi s'expliqueraient la diminution du cri et la suppression de la morsure des électrodes sous l'influence de l'atropine, de même que leur augmentation sous l'influence de l'ésérine.

Enfin, ces deux systèmes de vigilance seraient en constant équilibre et, dans certaines limites de doses et de temps, toute inhibition de l'un accroîtrait l'excitabilité de l'autre, de même que toute excitation de l'un diminuerait l'efficacité de l'autre. Ainsi s'expliquerait que l'atropine agisse dans le même sens que l'amphétamine et que la dibénamine agisse dans le même sens que l'ésérine. Toutefois, au-delà d'une certaine limite, toute dépression trop importante du système de vigilance de base entraînerait une diminution de l'ensemble de la réactivité de l'animal, et par là pourrait agir sur toutes les composantes de la réaction.

Cette hypothèse peut s'appliquer sans difficulté aux conclusions que nous avons tirées de notre étude pharmacologique des analgésiques.

Dans cette hypothèse, *la morphine, la péthidine et la dextromoramide*, substances qui déprimment le cri et la morsure des électrodes, agiraient en bloquant électivement le système de vigilance spécialisé cholinergique. Or, nous avons vu que précisément ces drogues possédaient des propriétés anticholinergiques certaines et que l'effet analgésique d'un grand nombre de leurs dérivés était proportionnel à leur effet atropinique.

Le noyau salicylé, au contraire, inhiberait préférentiellement le système de vigilance de base, adrénergique, ce qui permet de comprendre que, selon les doses et le mode d'introduction, on puisse observer soit une diminution élective de la fuite et du sursaut, composantes attribuées à ce système, soit une diminution de toutes les composantes lorsque, le système de vigilance de base étant assez déprimé, la réactivité globale de l'animal est atteinte. Cette interprétation est confirmée par l'étude des effets antagonistes ou synergiques des modifications des systèmes de vigilance. A petite dose, le noyau salicylé est presque totalement antagonisé par l'amphétamine. A forte dose, aucune drogue ne manifeste un antagonisme complet : l'amphétamine et l'atropine n'ont d'effet que sur la fuite, la dibénamine et l'ésérine que sur le cri et la morsure des électrodes.

L'imipramine aurait un mécanisme assez voisin de celui du noyau salicylé. Elle inhiberait le système de vigilance de base adrénergique. L'antagonisme de l'amphétamine est, en effet, presque complet, alors que l'antagonisme de l'ésérine ne porte que sur le cri. Par contre, lorsqu'on donne simultanément de l'amphétamine et de l'ésérine, l'imipramine est complètement antagonisée. Cela prouve donc que, comme pour le noyau salicylé, les deux systèmes d'intégration sont bien atteints et que c'est le système de vigilance de base, essentiellement adrénergique, qui l'est de façon prédominante. Les résultats des divers auteurs cadrent bien avec cette interprétation : l'imipramine manifeste une action comparable à celle de la chlorpromazine ; elle inhibe la fixation de noradrénaline par le tissu splénique, comme la chlorpromazine et l'ergotamine ; elle diminue la quantité de sérotonine dans les structures nerveuses ; elle s'oppose à l'augmentation des monoamines déclenchées par l'iproniazide.

Le dérivé de l'iminosilbène pose un problème un peu différent. On peut admettre qu'il agit sur le niveau d'intégration le plus élevé, comme l'indique son effet dépresseur exclusif sur la morsure des électrodes, dans le cas de la douleur cutanée, et son effet électif sur le cri et le frottement du museau, dans le cas de la douleur trigéminale ; cette drogue agit sur les réactions les plus affectives et les plus complexes. Mais ni

l'amphétamine, ni l'ésérine, ni l'atropine n'ont d'effet antagoniste ; la caféine associée à l'ésérine manifeste, en revanche, des propriétés antagonistes incomplètes mais importantes. On peut interpréter ces résultats en admettant que cette substance agit à un niveau élevé, en particulier sur le cortex ou sur certaines structures immédiatement en rapport avec lui. Or, nous verrons que des décharges épileptiques apparaissent dans ces structures et qu'elles sont, partiellement au moins, cholinergiques. Le niveau élevé et le mécanisme anticholinergique de son action permettraient donc d'expliquer ses effets ambivalents, anticomitiaux et antialgiques. Malgré son atypie, l'action du dérivé de l'iminostilbène entre donc dans le cadre de notre hypothèse.

En dehors même de nos expériences, notre hypothèse permet d'expliquer des résultats, souvent contradictoires en apparence, de certains travaux sur les analgésiques, et tout d'abord, les difficultés d'un grand nombre de pharmacologistes pour mettre en évidence et expliquer l'action analgésique de la morphine et du noyau salicylé. En n'étudiant qu'un seul type de réponse à un stimulus douloureux, ils n'explorent qu'un seul système d'intégration. Or si l'on s'adresse à celui qui n'est pas atteint par l'anesthésique étudié, on peut non seulement ne pas trouver d'inhibition de la réponse, mais même dans certains cas, une exaltation.

La dissociation d'un comportement plus que sa suppression est, en effet, l'action habituelle des analgésiques. Cela a été montré par Jacob et Blozowski (1959), sur un test très utilisé et en apparence simple : la mesure du temps de réaction d'un animal posé sur une plaque chauffante ; ils l'ont montré également sur le parcours d'un labyrinthe. De même, Hez et Yacoub (1964) ont pu dissocier par les analgésiques la réponse simple à un stimulus nociceptif et la réponse conditionnée d'évitement. Cette dissociation s'interprète simplement, dans notre hypothèse, comme dans nos expériences, par l'atteinte élective de tel ou tel système d'intégration et explique l'inefficacité des analgésiques par certains tests mal adaptés.

On peut aussi expliquer avec cette hypothèse les multiples essais d'antagonisme et de synergie des drogues adrénergiques ou cholinergiques vis-à-vis des analgésiques. Dans l'excellente synthèse qu'en a faite Jacob (1954), on peut constater que, dans

le domaine de la synergie et des antagonismes de la morphine, tout a été dit, et que tout résultat peut être contesté par un autre tout aussi valable. Or, cela se comprend bien si l'on observe que les divers expérimentateurs s'adressaient à des réactions différentes, interrogeant un système d'intégration différent et arrivant donc à des conclusions opposées.

C'est aussi ce qui ressort de notre recherche sur l'antagonisme des modificateurs des systèmes adrénergiques et cholinergiques, vis-à-vis du noyau salicylé et de l'imipramine. A condition de considérer toutes les composantes de la réaction, on conçoit que chaque drogue adrénergique ou cholinergique potentialise l'effet de l'analgésique sur un groupe de réactions et inhibe son effet sur l'autre groupe, parce que ces deux groupes dépendent d'un système d'intégration chimiquement différent.

Enfin, cette hypothèse de la dualité des systèmes d'intégration centrale de la douleur est comparable à ce qui a été décrit pour d'autres comportements. Nous l'avons montré dans l'action des analgésiques majeurs par la faim. La même dissociation par les drogues adrénergiques, adrénolytiques, cholinergiques et cholinolytiques qui mènent à la même hypothèse a été montrée par Soulairac (1958) sur la faim, par Cardo (1961) sur le conditionnement, par Soulairac M.-L. (1963) sur le comportement sexuel.

Cette hypothèse semble donc avoir une portée générale. Elle semble s'appliquer à tous les grands comportements qui intéressent nécessairement l'ensemble du système nerveux. Peut-être s'applique-t-elle à d'autres activités nerveuses. Mais la mise en évidence de ces deux systèmes d'intégration n'exclut pas que l'on ne puisse éventuellement, soit les dissocier partiellement, soit les voir contrôler par un système intégrateur supérieur.

CHAPITRE III

ETUDE ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUE

La traduction de la sensation de douleur dans l'activité cérébrale reste encore hypothétique. La cause peut en être recherchée dans l'imprécision de l'analyse des réactions à un stimulus nociceptif. Dans la plupart des travaux, on parle d'un stimulus nociceptif comme s'il était la source d'une seule réponse constante, et non de différentes manifestations indépendantes et variables. Tous les stimuli nociceptifs, qu'ils soient d'origine thermique, électrique ou mécanique, entraînent une réaction d'éveil ; mais un stimulus indolore, visuel, auditif ou somesthésique possède les mêmes effets (Benjamin et Ivry, 1949).

La découverte des particularités électroencéphalographiques de l'éveil hippocampique a contribué à cerner le problème. Il fut d'abord considéré comme une modalité de la réaction d'éveil cortical, puisqu'il était déclenché par les mêmes stimulations (Green et Arduini, 1954 ; Liberson et Akert, 1955 ; Passouant-Fontaine et Cadilhac, 1955 a). Cet éveil apparut cependant plus inconstant, plus labile que la réaction corticale, et Passouant (1955 b) pense qu'il peut être « le témoin d'un certain degré de vigilance affective dont on connaît le rôle dans la réaction d'éveil ».

Il nous a semblé que l'enregistrement des modifications des rythmes cérébraux sous l'influence d'une stimulation douloureuse, jointe à l'analyse simultanée de la réaction comportementale, pouvait seule apporter une réponse. Nous avons employé cette méthode pour chercher une activité électroencéphalographique constamment liée à telle ou telle composante de la réaction de l'animal dont on peut saisir la valeur affective ou pénible plus immédiatement. Une telle méthode a déjà donné des résultats entre les mains de quelques chercheurs : l'étude de Steiner (1962) a porté sur la soif et la satiété ; celle de Sadowski et Longo (1962), sur la faim et le conditionnement.

Nous avons également appliqué cette méthode à l'analyse des nombreuses modifications apportées dans l'électrogenèse des structures cérébrales par les analgésiques. Aucun des effets de la morphine, de la péthidine et de la dextromoramide qui ont été jusqu'ici décrits n'apparaît lié à leur action spécifique contre la sensation de douleur. En effet, habituellement les tracés étaient enregistrés indépendamment de toute mesure de la douleur : on observe alors des modifications de la physiologie nerveuse sans aucun rapport avec l'effet analgésique. Parfois, on provoquait une douleur et on cherchait la disparition totale de la réponse évoquée ou de l'activité électrique de telle ou telle structure, alors qu'on sait que les analgésiques n'agissent que sur une partie de la réaction, ce qui permet de penser qu'ils modifient plus qu'ils ne diminuent le fonctionnement des centres nerveux.

Notre hypothèse de travail a donc été de rechercher s'il existait des réponses électroencéphalographiques régulièrement et même quantitativement liées à certaines composantes de la réaction à la douleur, et qui seraient diminuées ou modifiées par les analgésiques. C'est pourquoi nous avons constamment noté, après une stimulation, à la fois les réactions comportementales et les modifications du tracé.

A. — Modifications de l'activité cérébrale sous l'influence d'un stimulus douloureux

L'effet d'un stimulus douloureux par le tracé cortical, hippocampique et réticulaire, n'est pas univoque. Il varie selon l'intensité du stimulus et, par conséquent, selon l'importance et la composition de la réaction de l'animal.

a) Sur un rat en état de sommeil

Un choc électrique de faible voltage provoque un simple éveil du rat, sans réaction orientée ni affective. Simultanément, le cortex montre un tracé rapide et de petite amplitude. L'hippocampe montre un tracé asynchrone. Au niveau de la réticulée mésencéphalique, les ondes lentes sont remplacées par des

ondes rapides et de faible amplitude. Mais cette réponse n'a rien de spécifique de la douleur, car un stimulus auditif est capable d'entraîner les mêmes modifications. Il s'agit de l'éveil électroencéphalographique ou réaction d'arrêt, décrit par Moruzzi et Magoun (1949) et analysé par French (1952) et Ingran (1953).

b) Sur un animal éveillé

Une douleur faible, provoquée par un choc électrique, au niveau ou juste au-dessus du seuil de réaction, entraîne un simple sursaut, parfois un début de fuite, mais le corticogramme ne se modifie pas, de même que le tracé de l'hippocampe dorsal.

Une douleur forte, au contraire, provoquée par un choc électrique très nettement au-dessus du seuil de réaction, déclenche des réponses très différentes à la fois sur le comportement et sur l'électrogenèse. D'une part, la réaction est plus complexe, associant les quatre composantes connues : le sursaut, la fuite, le cri et la morsure des électrodes ; cette réaction est d'autant plus vive que le choc est plus violent. D'autre part, apparaissent, dans l'hippocampe dorsal, des ondes qui sont la modification électroencéphalographique essentielle. Ces ondes apparaissent dans l'hippocampe avec une latence habituelle de 0,4 à 0,5 seconde. Elles diffusent ensuite vers le cortex pariétal, qui est immédiatement sus-jacent, et sur le cortex frontal ; elles sont particulièrement nettes dans les dérivations fronto-pariétales. Elle ne sont pas enregistrées au niveau du cortex occipital. Elles ont une fréquence de 6 à 7 cycles par seconde. Elles sont régulières, sinusoïdales, de grande amplitude : 80 à 150 microvolts et même plus. Elles persistent pendant un temps variable, d'autant plus long que le choc a été plus intense. Pour un choc assez fort, elles durent de 8 à 14 secondes. Lorsqu'elles ont disparu, le cortex montre alors le tracé habituel de l'éveil, rapide et de faible voltage, le tracé de l'hippocampe dorsal est désynchronisé et de bas voltage. Contrastant avec ces modifications hippocampiques, le tracé obtenu à partir de la substance réticulée reste stable, indifférent au stimulus douloureux, et ne montre qu'un éveil normal. (Fig. 33 et 34).

Ces rythmes cérébraux sont exactement ceux de l'éveil hippocampique décrit par Green et Arduini et par Passouant et coll.

Ce paralléisme, cette coïncidence stricte entre l'apparition des réactions affectives et intégrées et l'apparition de l'éveil hippocampique, ont été vérifiés sur plus de 20 tracés, totalisant plus de 300 stimulations. Cette coïncidence a été confirmée d'une autre manière. On sait qu'un choc électrique assez fort

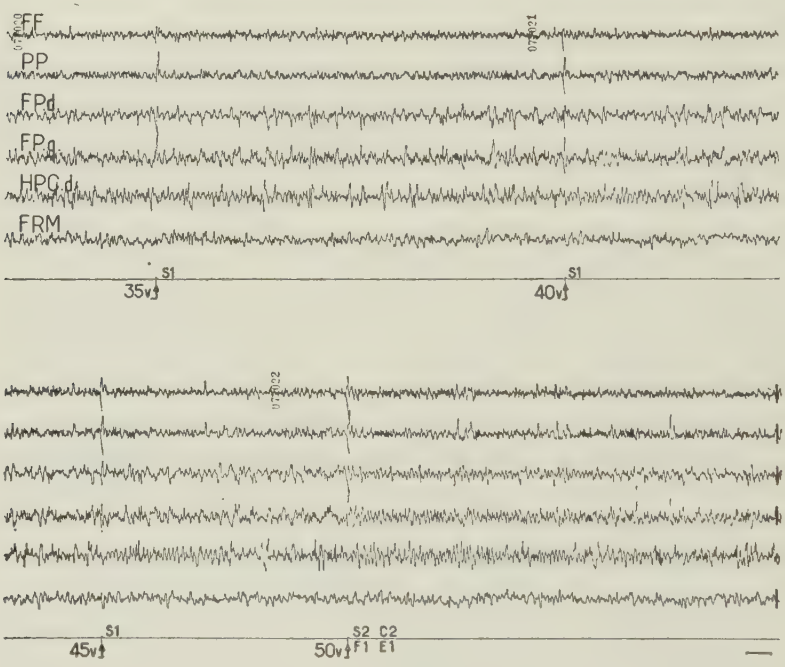


Fig. 33. — *Effets de chocs électriques de voltage croissant, sur la réaction à la douleur et sur l'activité électrique de certaines structures du système nerveux central.*

Les chocs électriques de 35, 40 et 45 volts ne déterminent, chez l'animal, qu'un faible sursaut ; on est donc déjà au-dessus du seuil de réaction de l'animal et cependant l'éveil de l'hippocampe dorsal n'apparaît pas. Pour 50 volts, apparaît une réaction complexe (sursaut, fuite, cri et reniflement de l'électrode) et simultanément un éveil de l'hippocampe qui diffuse vers les dérivations fronto-pariétales. La formation réticulaire n'est pas modifiée.

Etalonnage : 200 microvolts, 1 seconde.

Abréviations pour cette figure et les suivantes :

F.F. : Dérivation fronto-frontale
P.P. : Dérivation pariéto-pariétale
O.O. : Dérivation occipito-occipitale
F.P.d. : Dérivation fronto-pariétale droite
F.P.g. : Dérivation fronto-pariétale gauche
H.P.C.d. : Dérivation hippocampte dorsal
F.R.M. : Dérivation réticulaire mésencéphalique.

est suivi d'une hyperexcitabilité centrale qui dure en moyenne 12 secondes. Or, on constate que l'éveil hippocampique dure de 8 à 14 secondes. L'hyperexcitabilité centrale, mesurée sur le comportement, dure donc autant que l'éveil hippocampique, mesuré sur le tracé.

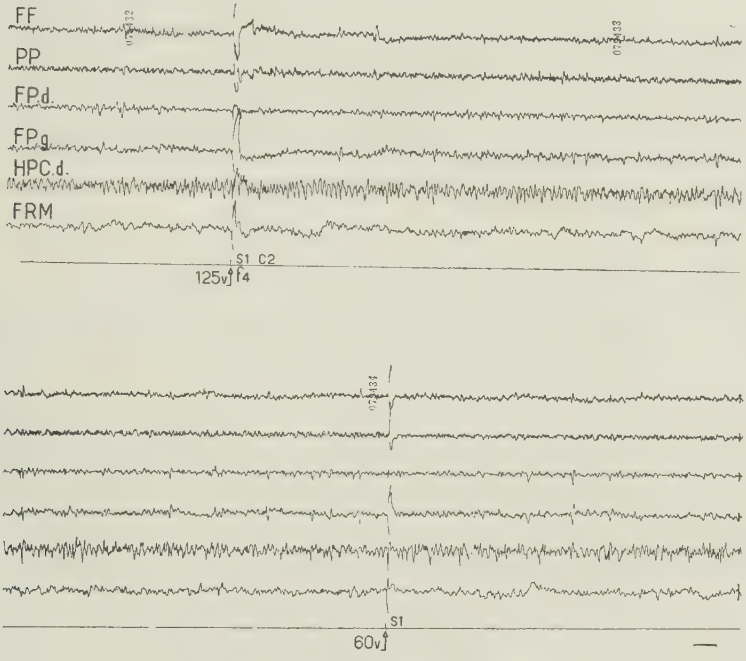


Fig 34. — *Effets de deux stimulations de voltage décroissant.*

Une première stimulation, forte de 125 volts, fait apparaître une réaction complexe, faite de sursaut, fuite et cri, et une synchronisation hippocampique.

Une seconde stimulation, faible de 60 volts, donnée 38 secondes après la première, provoque un simple sursaut, sans synchronisation hippocampique.

La synchronisation hippocampique est donc liée de façon rigoureuse à la stimulation douloureuse et non à un état d'excitation permanente.

Il existe donc une relation étroite entre le comportement et les modifications électroencéphalographiques après un stimulus douloureux variable.

Un stimulus de bas voltage, qui n'entraîne qu'un sursaut ou une brève fuite de l'animal, c'est-à-dire des réactions diffuses, non orientées, non affectives, est accompagné d'un éveil réticu-

laire et cortical, une réaction d'arrêt classique, mais sans qu'apparaisse l'éveil hippocampique (rythme Θ hippocampique) ; cet effet est comparable à celui d'une excitation réticulaire ou une drogue adrénergique comme l'amphétamine (Shallek et Walz, 1954, *Elkes et coll,* 1954). *On tend à penser que la réaction de sursaut et partiellement la réaction de fuite sont dues à l'activation de la substance réticulée mésencéphalique. Un stimulus de haut voltage, qui entraîne une réaction complexe avec cri et morsure des électrodes, déclenche un éveil hippocampique et l'apparition du rythme Θ hippocampique. Ces phénomènes sont l'un et l'autre favorisés par l'ésérine ou la prostigmine (Bradley et Nicholson,* 1962).

B. — Modifications de l'activité cérébrale sous l'influence des drogues analgésiques : morphine, péthidine et dextromoramide

Dans ces résultats, nous avons toujours confondu les effets obtenus sur l'animal curarisé (25 animaux) et ceux obtenus sur l'animal libre, porteur d'électrodes à demeure (12 animaux). Pour des doses égales dans le cas des drogues, et pour des stimulations comparables dans le cas des chocs électriques douloureux, nous n'avons jamais constaté de différence sur les tracés. Toutefois, seul l'animal maintenu en survie par la respiration artificielle a pu recevoir des doses toxiques de produit : au-delà de 20 mg/kg pour la morphine, de 40 mg/kg pour la péthidine, et de 2 mg/kg pour la dextromoramide. Les résultats sont très semblables pour les trois analgésiques expérimentés. Quelques différences justifient cependant une étude séparée.

La morphine.

Sur le tracé enregistré par l'électrode bipolaire placée dans la substance réticulée mésencéphalique, la morphine n'a aucune action. C'est le tracé d'éveil, composé d'ondes rapides de bas voltage, qui persiste indépendamment des ondes recueillies sur le cortex et l'hippocampe.

Sur le tracé cortical ou hippocampique dorsal, la morphine, au contraire, a une action très nette. *A faible dose:* 8 à 10 mg/kg, l'action de la morphine se traduit, 3 à 4 minutes après l'injection interpéritonéale, par l'apparition d'ondes aiguës assez irré-

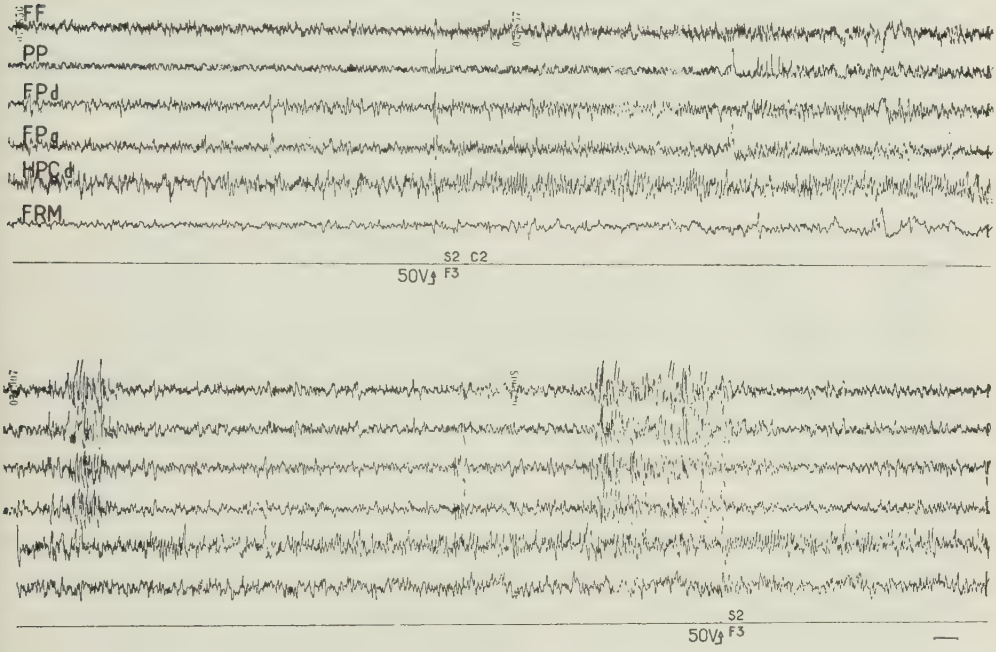


Fig. 35. — *Effets de la morphine* (10 mg/kg).

En haut, tracé avant traitement.
Avec une stimulation de 50 volts, est obtenue la réaction comportementale complexe et la synchronisation de l'hippocampe dorsal.

En bas, effet de la drogue (23' après l'injection).
On note des trains d'ondes pointues de grande amplitude qui apparaissent dans l'hippocampe dorsal et diffusent vers les diverses dérivations corticales. La réaction comportementale est diminuée, tandis que la synchronisation hippocampique est abrégée.

Etalonnage :
1 seconde,
100 microvolts.

gulières, parfois crochetées, très amples (250 à 300 microvolts sur le cortex pariétal, 150 microvolts sur le cortex frontal), isolées d'abord, puis irrégulièrement groupées à la fréquence de 6 cycles/seconde environ. Elles se manifestent d'abord dans l'hippocampe et diffusent après une minute vers le cortex pariétal, et après 3 à 4 minutes vers le cortex frontal. Environ

10 minutes après l'injection, le tracé prend un aspect très particulier : ces ondes sont groupées en trains d'ondes, dessinant parfois des fuseaux irréguliers. Ces trains d'ondes durent de 2 à 4 secondes et sont séparés par des intervalles de 6 à 11 secondes pendant lesquels apparaît un tracé d'éveil, rapide, de bas voltage. Un train d'ondes débute dans l'hippocampe et diffuse sur le cortex pariétal après un délai de 0,4 seconde, enfin sur le cortex frontal. L'extension du train d'ondes reproduit donc la topographie des premières ondes aiguës isolées. Le cortex occipital n'est pratiquement jamais intéressé.

A dose forte : 16 mg/kg et au-delà, apparaît un tracé qui évoque l'épilepsie. Les ondes gardent leur fréquence de 6 cycles/seconde, leur ampleur ; elles deviennent régulières ; elles prennent alors une morphologie de pointe-onde. Elles sont encore groupées en trains d'ondes, mais qui sont plus longs, plus fréquents et séparés par des intervalles plus brefs ; pendant ces intervalles, le tracé est ralenti, avec des ondes lentes d'amplitude plus grande, se rapprochant d'un tracé de sommeil. Pour des doses très fortes même, 40 à 50 mg/kg, ces ondes deviennent parfois permanentes, pendant 1 à 2 minutes, réalisant un véritable état de mal épileptique. Ces trains d'ondes présentent un maximum entre la 10e et la 30e minute. Ils s'espacent ensuite progressivement, mais persistent encore à la 60e minute. (Fig. 35).

La péthidine.

A dose faible, 20 mg/kg, comme la morphine, elle reste sans action sur le tracé réticulaire. Elle provoque, 4 minutes environ après son injection, l'apparition des mêmes ondes aiguës et amples, hippocampiques, puis corticales, qui se groupent vers la 10e minute en train d'ondes séparés par des intervalles de tracé d'éveil, fait d'ondes rapides, de bas voltage.

On peut noter, cependant, quelques différences avec la morphine. Les ondes provoquées par la péthidine sont moins régulières, leur amplitude varie nettement d'une onde à la suivante. Pour un même effet analgésique (8 mg/kg de morphine et 20 mg/kg de péthidine), la désorganisation du tracé est beaucoup plus nette avec la péthidine qu'avec la morphine. (Fig. 36).

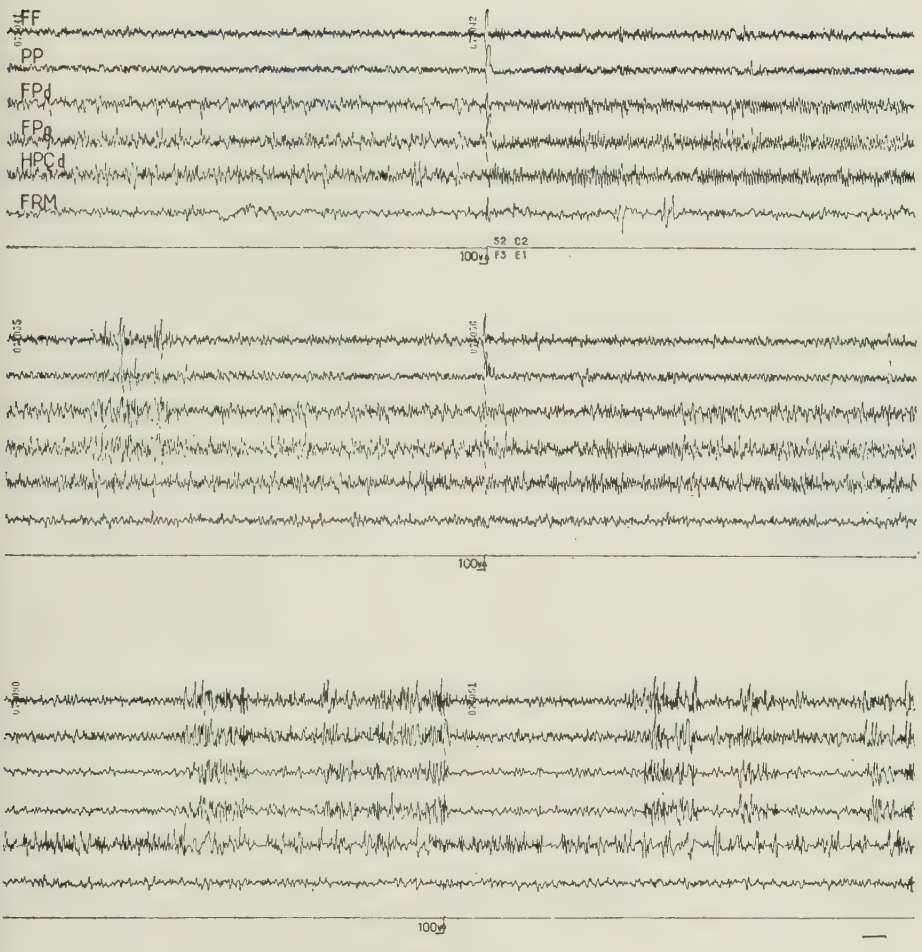


Fig. 36. — *Effets de la péthidine* (20 mg/kg).

En haut, tracé normal avant traitement.

Une stimulation de 100 volts fait apparaître une synchronisation hippocampique durant 18 secondes.

Au centre, tracé 5 minutes après l'injection.

Les premières ondes aiguës et amples apparaissent dans l'hippocampe et le cortex pariétal.

Une stimulation de 100 volts ne fait pas apparaître d'éveil hippocampique.

En bas, tracé 20 minutes après l'injection.

Les ondes paroxystiques sont groupées en trains d'ondes. Une stimulation les fait disparaître momentanément et fait apparaître un tracé cortical assez proche du normal.

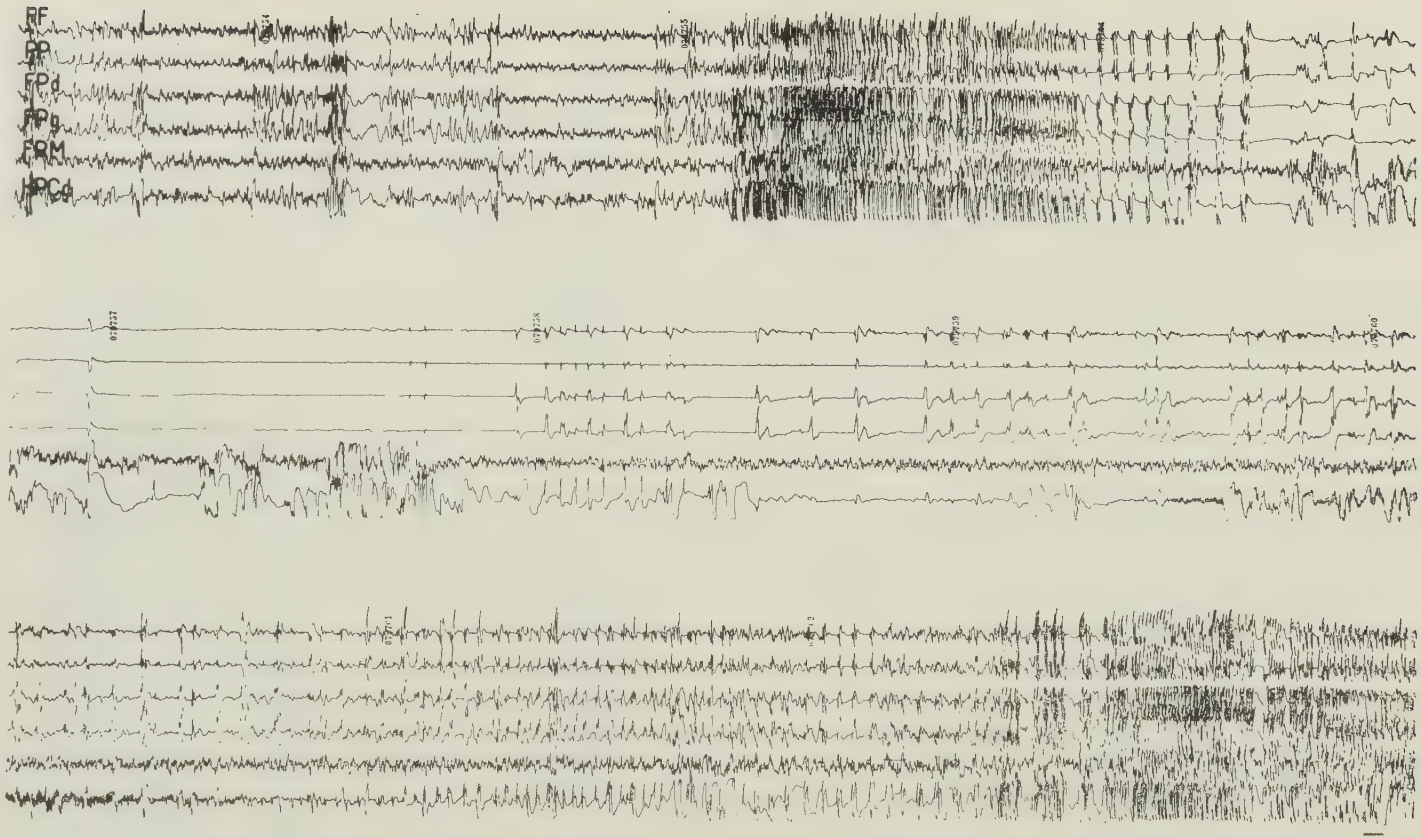


FIG. 37. — *Crise d'épilepsie provoquée par l'administration de* 40 *mg/kg de péthidine.*

Cette substance fait apparaître, 20 minutes environ après l'injection intrapéritonéale, une crise d'épilepsie généralisée et détermine l'installation d'un tracé paroxystique.

Les pointes et les pointes-ondes apparaissent dans l'hippocampe et diffusent vers les autres dérivations corticales. La substance réticulée n'est envahie que lors des paroxysmes électriques concomitants des mouvements cloniques généralisés et elle redevient normale aussitôt après.

A dose forte : 40 mg/kg et au-delà, apparaissent, 15 à 17 minutes après l'injection, chez l'animal libre, des crises d'épilepsie généralisée avec secousses cloniques et toniques, crises qui se répètent pendant 5 à 10 minutes. Le tracé enregistré à cette période montre, sur toutes les dérivations, y compris les dérivations occipitales et réticulaires, des pointes-ondes rapprochées. Une crise est suivie d'un tracé cortical et hippocampique plat, sur lequel apparaissent, de façon irrégulière, quelques ondes isolées, rapides, pointues, très amples (250 à 300 microvolts sur le cortex), rares, une par seconde ou moins. La substance réticulée mésencéphalique est alors intéressée : le tracé est très ralenti, avec des ondes lentes de grande amplitude. Puis les pointes-ondes réapparaissent progressivement, deviennent plus fréquentes et une nouvelle crise commence. Après l'arrêt des crises épileptiques, le tracé derevient comparable à celui obtenu avec des doses faibles. (Fig. 37).

La dextromoramide.

A dose faible : 1 mg/kg, les changements de l'activité cérébrale donnés par la dextromoramide sont très comparables à ceux obtenus avec la morphine et la péthidine : apparition, 4 à 5 minutes après l'injection, d'ondes aiguës, amples, d'abord dans l'hippocampe, puis dans le cortex pariétal et frontal, se groupant vers la 10e minute en trains d'ondes séparés par des intervalles montrant un tracé d'éveil. L'activité de la réticulée mésencéphalique n'est pas modifiée.

Il existe cependant quelques nuances : dans les trains d'ondes, la fréquence est un peu moins élevée : 5 à 6 cycles par seconde. Les ondes prennent plus rarement la forme de pointes-ondes, mais plutôt d'ondes pointues ou de polypointes.

A dose forte : 2 mg/kg et au-delà, on n'observe pas de crise d'épilepsie, mais une immobilité avec catatonie ; le tracé se surcharge alors d'ondes lentes de 2 à 3 cycles par seconde, apparaissant comme les ondes rapides dans l'hippocampe et le cortex pariéto-frontal. (Fig. 38).

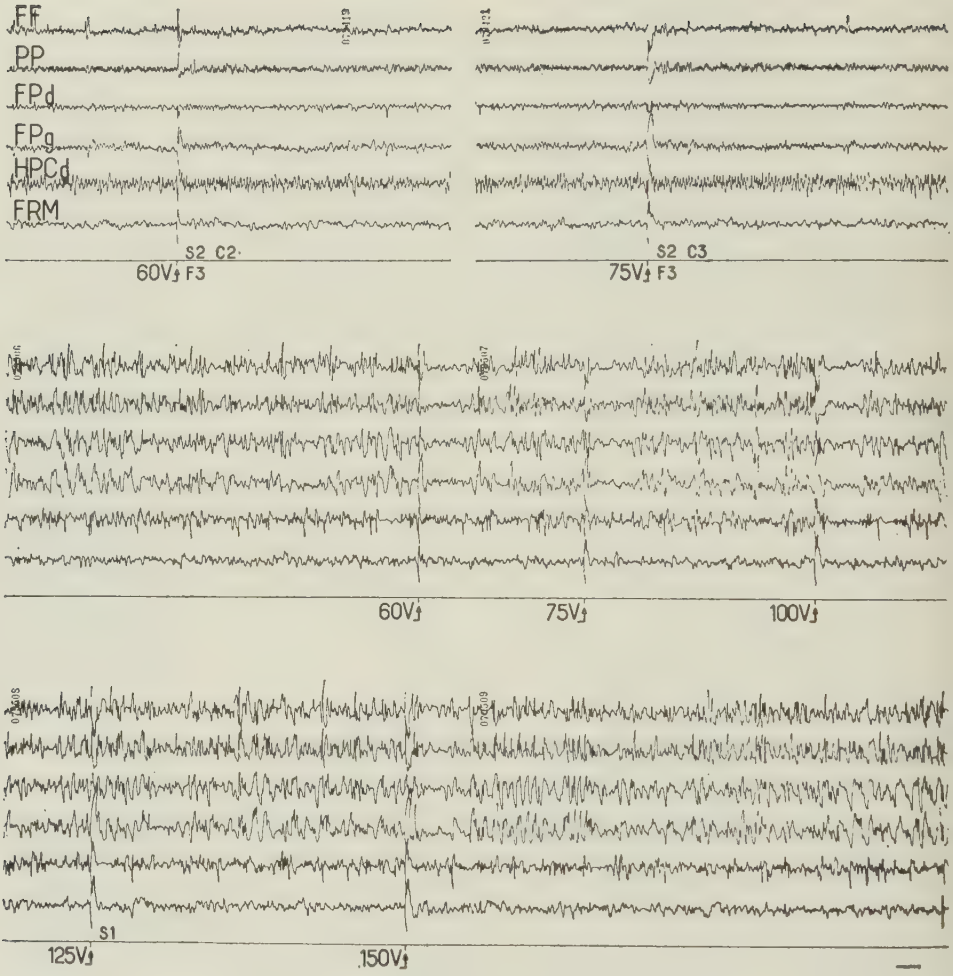


FIG. 38. — *Effets de la dextromoramide* (2 mg/kg).

En haut, tracé normal avant traitement.

Les stimulations de 60 et 75 V. déterminent une réaction comportemntale complexe et le classique éveil de l'hippocampe dorsal qui dure davantage pour la stimulation la plus élevée.

Au centre et en bas, effets de la drogue 20 minutes après l'injection.

Elle détermine l'apparition d'ondes pointues de grande amplitude, parfois de pointes-ondes au niveau de toutes les dérivations, sauf la formation réticulaire mésencéphalique. Des chocs électriques d'intensité croissante n'entraînent pratiquement plus de réaction à la douleur, ni d'éveil hippocampique. Par contre, ces chocs sont susceptibles d'interrompre les ondes paroxystiques. (Tracés obtenus sur le même rat au cours de la même séance expérimentale).

Etalonnage :

1 seconde ;

200 microvolts.

Effets des analgésiques sur le cerveau isolé.

Dans le but de rechercher si les ondes épileptiques persistaient sur le cerveau isolé, nous avons décérébré 8 rats par section haute des pédoncules cérébraux, près de l'hypothalamus. L'animal restait au repos 30 minutes avant que l'enregistrement commence. Sous l'influence de la morphine et de la péthidine, on constate l'apparition, sur un tracé de base lent et de haut voltage, des mêmes ondes aiguës, amples, puis des pointes-ondes dans les dérivations corticales, pariétales et frontales, rarement occipitales. Ces ondes déclenchées par la morphine et la péthidine sur un cerveau isolé ont donc la même morphologie et la même topographie corticale. Cela suggère, comme nous le reverrons, un lieu d'action au-dessus du mésencéphale. (Fig. 39).

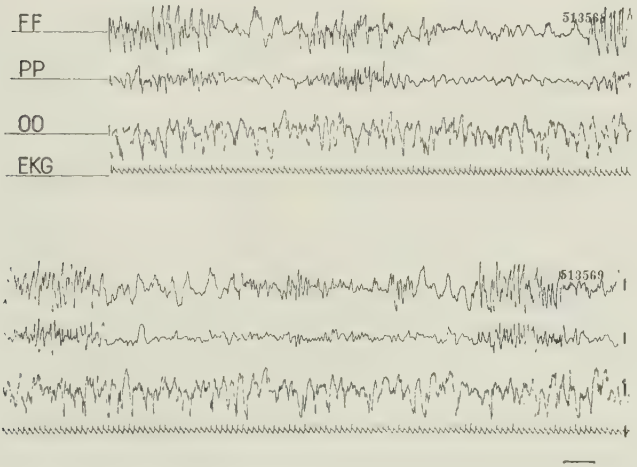


Fig. 39. — *Effets de la morphine sur une préparation de « cerveau isolé ».*

Tracé obtenu 15 minutes après l'injection intrapéritonéale de 20 mg/kg de morphine.

On note l'apparition des ondes aiguës et amples, caractéristiques dans les dérivations frontales et pariétales, mais non dans les dérivations occipitales.

Etalonnage :

1 seconde ;

100 microvolts.

Ces résultats peuvent être regroupés et comparés à ceux de quelques auteurs.

Une très grande similitude apparaît dans les effets de ces trois drogues, surtout aux doses faibles où se manifeste leur action expérimentale. La morphologie et la fréquence des ondes aiguës et amples qu'elles font apparaître, leur variation dans le temps, d'abord ondes isolées, puis groupées en trains d'ondes, leur répartition topographique, débutant dans l'hippocampe et diffusant secondairement vers le cortex pariéto-frontal, enfin leur inefficacité, vis-à-vis de la réticulée mésencéphalique, permettent de leur attribuer un lieu et un mécanisme d'apparition communs.

Les différences ne se manifestent qu'aux fortes doses : crises d'épilepsie avec pointes-ondes, envahissant toutes les dérivations avec la péthidine ; immobilité et catatonie avec ondes lentes dans l'hippocampe et le cortex pariéto-frontal avec la dextromoramide.

Des résultats comparables ont été trouvés par quelques expérimentateurs, mais avec certaines discordances. Les divergences commencent avec la description du tracé de base. Les travaux sur la morphine sont les plus nombreux. Certains trouvent un tracé synchronisé, semblable à celui du sommeil : Wikler (1952), Silvestrini et Longo (1956), Mounier (1957), Goldstein et Aldunate (1960). D'autres constatent un tracé rapide, désynchronisé, d'éveil : Cahen et Wikler (1944), Shallek et Kuehn (1953).

Ces deux positions ne sont, en fait, nullement contradictoires, et dépendent non pas des animaux employés, mais des doses utilisées. Dans notre expérimentation, nous avons trouvé un tracé de base désynchronisé, de bas voltage, d'éveil, avec de faibles doses d'analgésiques (8 mg/kg de morphine, 20 mg/kg de péthidine et 1 mg/kg de dextromoramide). Cette interprétation concorde avec les constatations de pharmacologistes qui utilisent des doses croissantes ; Cahen et Wikler (1944) trouvent, chez le rat, un tracé désynchronisé pour des doses de morphine inférieures à 20 mg/kg, mais une augmentation de voltage et une diminution de fréquence pour des doses de 30 à 50 mg/kg ; Leindorfer (1948) chez le chat, note une désynchronisation pour 5 mg/kg de morphine, mais des ondes lentes pour 40 mg/kg.

L'apparition de pointes et de pointes-ondes, que nous avons constatée chez le rat, avec les trois analgésiques, avait déjà été notée, à propos de la morphine, par Leimdorfer (1948) : pointes isolées chez le chat, par Wikler (1950) : décharges épileptiques de pointes-ondes chez le chat décortiqué ; par Crepax et Fadiga (1960), chez le chien. A propos de la péthidine, Longo (1962) a décrit la crise électrique sur le lapin ; Friedlander (1960) notait déjà l'apparition de pointes-ondes chez des hommes épileptiques, après injection de péthidine. Toutefois, l'apparition des ondes dans l'hippocampte et la stabilité de la réticulée en dehors des grandes crises ne semblent pas avoir été notées. L'effet épileptogène des grands analgésiques centraux est donc un fait bien établi, que l'on retrouve d'ailleurs avec la codéine et la méthadone (Longo, 1962).

Les analgésiques centraux font apparaître des ondes épileptiques, ondes aiguës isolées, ou groupées en salves, pointes-ondes, dans l'hippocampe et dans le cortex fronto-pariétal, parfois de vraies crises d'épilepsie généralisée ; mais la réticulée n'est pratiquement pas intéressée par leur action. Ces manifestations paroxystiques apparaissent sur un tracé d'éveil pour les faibles doses, sur un tracé de sommeil pour les fortes doses de ces produits.

C. — Modifications des rythmes cérébraux sous l'influence simultanée des analgésiques et d'un stimulus douloureux

Il est logique de penser que deux phénomènes qui interviennent dans le comportement affectif et qui agissent également sur l'hippocampe et le cortex, doivent interférer.

1° Les analgésiques inhibent l'éveil hippocampique provoqué par un choc électrique douloureux.

L'action des trois drogues : morphine, péthidine et dextromoramide, est identique.

A dose faible (morphine 8 mg/kg, péthidine 20 mg/kg, dextromoramide 1 mg/kg), ces antalgiques élèvent le seuil d'apparition de l'éveil hippocampique. Il faut un voltage environ deux fois plus élevé pour qu'un choc provoque le premier éveil hippocampique. De plus, ces drogues abrègent notablement la durée de cet éveil qui, de 8 à 14 secondes, à l'état normal, se trouve réduite à 2 ou 6 secondes. Cela est à rapprocher du comportement : ces antalgiques diminuent les réactions les plus intégrées : cri et morsure des électrodes, et réduisent l'hyperexcitabilité consécutive à un choc douloureux.

A dose forte (morphine 16 mg/kg, péthidine 40 mg/kg, dextromoramide 2 mg/kg), le choc douloureux n'entraîne pratiquement plus d'éveil hippocampique. Inconstamment, après un choc intense, apparaît un éveil durant 1 à 3 secondes, diffusant peu vers le cortex. Aux mêmes doses, sur l'animal normal, ces antalgiques suppriment presque totalement le cri et la morsure des électrodes. Nous retrouvons là le parallélisme entre les manifestations affectives et intégrées et l'éveil hippocampique.

2° Un stimulus douloureux arrête les ondes épileptiques entrainées par les analgésiques.

Lorsque, 10 minutes après l'injection, le tracé montre des trains d'ondes caractéristiques des antalgiques, un choc douloureux est capable de modifier le tracé. Si le choc est délivré pendant le train d'ondes, il l'arrête instantanément. Si le choc est donné avant un train d'ondes, ce qu'on peut prévoir lorsque les trains d'ondes sont devenus périodiques, il empêche son apparition. Le tracé cortical devient un tracé d'éveil rapide, de bas voltage. L'hippocampe, au contraire, ne montre pas cet éveil habituel après un choc douloureux, mais simplement un tracé plus régulier. Cet état de calme relatif dure 8 à 12 secondes après la stimulation, puis les ondes caractéristiques des antalgiques réapparaissent.

L'inhibition de l'éveil hippocampique par la morphine a été entrevue par Brucke (1960), mais sans aucune référence à son action analgésique. Deux travaux récents ont tenté d'analyser les effets spécifiquement antalgiques de la morphine. Silvestrini et Longo (1956) ont montré que la morphine bloque la réaction d'éveil cortical après un stimulus douloureux, mais non après

une stimulation auditive ou visuelle. La scopolamine et le pentobarbital inhibent la réaction d'éveil dans ces deux conditions. Ils en concluent que la morphine agirait au niveau de l'intégration réticulaire de la douleur, spécialement au niveau thalamique. Toutefois, leur conclusion reste sans preuve. McKensie et Beechey (1962) recherchent les potentiels évoqués dans le tronc cérébral. La morphine et la péthidine déprime les potentiels évoqués dans les aires latérales du tronc, principalement dans les aires paralemniscale et ventrale du tegmentum. Les anesthésiques (protoxyde d'azote, éther et pentobarbital) déprime, au contraire, préférentiellement les potentiels évoqués dans les aires médianes. Les auteurs voient, dans cette différence topographique, le mécanisme de l'effet analgésique de la morphine et de la péthidine.

McKensie (1964) a complété cette expérimentation et a montré que la morphine (2 mg/kg) et la péthidine (2 à 4 mg/kg) déprime les potentiels évoqués somatiques dans l'hippocampe, et non sur le néocortex. Il pense que c'est l'arrivée des influx sur l'hippocampe qui est diminuée, et non l'activité de l'hippocampe lui-même.

Enfin, si de nombreux auteurs ont étudié la réaction d'éveil cortical après morphine ou péthidine, il ne semble pas que l'arrêt des ondes épileptiques par une stimulation douloureuse ait été spécialement étudié (Pinto-Corredo et Longo, 1961).

Il semble bien que l'action essentielle de la morphine, de la péthidine et de la dextromaramide, celle qui est le témoin, sinon la cause, de leurs effets analgésiques, soit l'inhibition de l'éveil hippocampique après un stimulus douloureux.

Inversement, l'activité épileptique déclenchée par ces drogues, est inhibée par une stimulation douloureuse.

Interprétation des résultats

1° *L'éveil hippocampique apparaît comme une des réactions les plus importantes dans l'intégration de la douleur.* Nous avons vu sa concordance avec les réactions comportementales les plus intégrées et les plus affectives ; sa durée est égale

à l'hyperexcitabilité qui persiste après un stimulus douloureux. Nous avons constaté sa disparition sous l'influence des analgésiques centraux, qui suppriment également les réactions intégrées. *On peut donc conclure que l'éveil hippocampique est le témoin sinon la cause des réactions affectives de la douleur.* Toutefois il n'est pas propre à la douleur ; il peut apparaître sous l'influence d'autres stimulations non douloureuses, mais comportant toujours un aspect affectif.

Mais le sursaut et le fuite simple s'accompagnent d'un éveil réticulaire mésencéphalique, sans éveil hippocampique. *Ces données électroencéphalographiques nous amènent à distinguer au moins deux systèmes d'intégration, ce que nous avons déjà supposé après l'étude pharmacodynamique :*

— un système réticulaire mésencéphalique, dont l'éveil accompagne les réactions simples, non orientées, non affectives, comme le sursaut et la fuite simple ;

— un système hippocampique ou plus exactement formé de l'hippocampe et des formations capables de le mettre en activité, et dont l'éveil accompagne les réactions intégrées et affectives comme le cri et la morsure des électrodes.

2° Les afférences de l'hippocampe ont été très étudiées : bulbes olfactifs, lobe limbique, réticulée thalamique, néocortex, certains noyaux du thalamus. On a spécialement insisté sur l'amygdale dont la stimulation entraîne des décharges dans l'hippocampe, et sur les noyaux du septum dont la destruction empêche l'éveil hippocampique (Green et Arduini (1954), Petsche et Stumpf (1960 et 1961), Way (1962). Il semble donc que les formations responsables de l'éveil hippocampique, et par là capables d'intégrer les réactions complexes de la douleur, soient diencéphaliques et télencéphaliques. *L'action spécifique des trois analgésiques étudiés semble se réaliser à ce niveau diencéphalique et télencéphalique ;* ce qui vient confirmer la persistance de leur action épileptique sur un cerveau isolé.

3° *Un ensemble de faits concordants fait supposer la prédominance de mécanismes cholinergiques dans cet éveil hippocampique.* Stumpf et coll. (1961) trouvent une simultanéité entre les décharges cellulaires septales et les ondes thêta

hippocampiques ; or, l'ésérine accroît les deux activités électriques, alors que la scopolamine les abolit. Monnier et Romanoski (1962) provoquent une synchronisation hippocampique par la prostigmine.

Dans notre travail, nous avons, sur une vingtaine de rats curarisés, provoqué par une stimulation douloureuse l'apparition des ondes thêta sur le cortex pariétal et frontal, et plus nettement dans les dérivations fronto-pariétales. Ces ondes ont la même topographie que les ondes épileptiques provoquées par les analgésiques. Nous avons trouvé ces ondes thêta pratiquement insensibles aux drogues modifiant le système adrénergique : ergotamine ou amphétamine, mais extrêmement sensibles aux drogues agissant sur le système cholinergique : elles sont augmentées par l'ésérine, et diminuées ou supprimées par l'atropine. L'existence d'un système cholinergique diencéphalique est d'ailleurs connue : Bremer et Chatonnet (1949), Rinaldi et Himwich (1955), mais on n'avait alors constaté que son pouvoir d'activation sur le néocortex.

Nous sommes donc, une nouvelle fois, amené à supposer l'existence de deux systèmes de vigilance :

— l'un classique, adrénergique, capable d'éveiller la réticulée et le néocortex, dont nous avons vu qu'il était, sans doute, le centre d'intégration des réactions simples ;

— l'autre, cholinoceptif et cholinergique, capable d'éveiller l'hippocampe et également le néocortex, et qui serait le centre d'intégration des réactions complexes.

Cette interprétation permet d'expliquer la dissociation classique entre le comportement des animaux et le tracé électroencéphalographique sous l'influence des drogues cholinergiques : l'atropine entraîne un tracé lent de sommeil, mais laisse l'animal capable de sursauter et de courir ; l'ésérine ou la prostigmine provoque un tracé rapide et désynchronisé, mais l'animal reste calme et sans activité exploratrice (Bradley et Nicholson (1962), Elkes et coll. (1954). Il existe par contre un parallélisme entre le comportement et l'électrogénèse sous l'influence des drogues adrénergiques ou adrénolytiques.

Cette classique dissociation disparaît si on tient compte des activités complexes. L'atropine, qui supprime l'éveil hippocam-

pique, inhibe également le cri et la morsure des électrodes. Elle supprime également la faim, le comportement sexuel (Soulairac (1957, 1959), le réflexe conditionné d'évitement (Sadowski et Longo (1962). En revanche, en inhibant le niveau rhinencéphalique, elle libère et même exalte le niveau réticulaire mésencéphalique, responsable des activités diffuses comme le sursaut et la fuite. L'ésérine ou la prostigmine, qui provoque l'éveil hippocampique, augmente également le cri ou la morsure des électrodes, et restaure les performances d'un réflexe conditionnel ; elle perturbe partiellement, mais n'inhibe pas le comportement sexuel. Au contraire, en augmentant l'activité du niveau rhinencéphalique, elle inhibe le niveau réticulaire mésencéphalique, et diminue les réactions diffuses.

Nous avons donc là un double parallélisme et non plus un parallélisme et une dissociation entre le comportement et l'activité électrique : un premier parallélisme entre l'éveil réticulaire et les réactions comportementales simples, un second parallélisme entre l'éveil hippocampique et les réactions comportementales complexes.

4° Il reste à comprendre comment ces drogues analgésiques, que l'on considère comme des dépresseurs, peuvent déclancher des crises d'épilepsie électriques et des convulsions, que l'on considère comme une excitation pathologique.

Certains procédés expérimentaux, différents des nôtres, font apparaître le même paradoxe. Burès et coll. (1962) provoquent, en implantant de petits cristaux de chlorure de potassium dans les deux hippocampes, une inhibition de l'activité cellulaire. L'animal devient stuporeux, et réagit faiblement aux stimuli extérieurs. Le tracé cortical est un tracé d'éveil, répondant par une réaction d'arrêt aux stimulations. Or l'hippocampe montre, sur un tracé de fond désynchronisé et de bas voltage, des décharges épileptiques. Ces résultats obtenus avec un inhibiteur de l'activité cellulaire sont très comparables à ceux que nous avons constatés après des injections de morphine, à la fois sur le comportement et sur l'électrogénèse.

Dans une expérimentation très différente, Miyasaka et coll. (1959), rapportent des résultats aussi paradoxaux. Ils rappellent que dans l'épilepsie psychomotrice les tracés sont plus activés par la somnolence que par les excitants habituels : métrazol et mégémide. En expérimentant sur le chat curarisé, ils trouvent

que des excitations réticulaires thalamiques abaissent le seuil épileptogène du cortex, ce qui paraît logique, mais élèvent le seuil épileptogène de l'hippocampe et abrège la durée des décharges, en même temps qu'elle provoque l'éveil hippocampique.

Tout se passe comme s'il existait une opposition entre l'éveil de l'hippocampe et sa capacité épileptogène ou, ce qui est équivalent, un parallélisme entre sa désynchronisation et son activité épileptique. On est amené à admettre que, dans certaines circonstances, des décharges épileptiques peuvent être déclanchées par la dépression du système d'éveil hippocampique. Inversement ces décharges épileptiques peuvent être inhibées par la mise en activité de ce système d'éveil. C'est exactement ce que l'on constate dans notre expérimentation, où l'on a vu les analgésiques majeurs (morphine, péthidine et dextromoramide) simultanément inhiber l'éveil hippocampique et faire apparaître des ondes épileptiques, de même que les stimuli douloureux, capables d'éveiller l'hippocampe, et d'arrêter les décharges épileptiques.

CHAPITRE IV

ETUDE NEUROLOGIQUE

Notre étude pharmacologique et électroencéphalographique de la réaction à un stimulus douloureux nous a amené à distinguer deux groupes distincts de réponses et, par là, au moins deux niveaux d'intégration de la douleur. Nous avons voulu rechercher, en pratiquant des lésions limitées, dans diverses structures, si l'on pouvait localiser ces niveaux d'intégration dans une formation nerveuse.

Mais les difficultés de l'étude d'un comportement par lésions nerveuses sont grandes. Difficulté, d'abord, par la multiplicité des comportements intéressés par la lésion d'un seul organe. Les grands comportements fondamentaux, comme la faim, la soif, le comportement sexuel, sont simultanément modifiés quand on essaie de changer la composante affective de l'animal. La difficulté est encore accrue en raison des nombreuses manières dont l'affectivité se manifeste et sous lesquelles elle est étudiée. Par exemple, Kveim, Setekleiv et Kaada (1964), après une lésion de l'hippocampe, trouvent qu'un apprentissage complexe comme celui du labyrinthe est sérieusement perturbé, alors qu'un apprentissage simple comme un apprentissage d'évitement ne l'est pas. Une telle constatation expérimentale rend délicate l'interprétation du rôle de l'hippocampe dans l'apprentissage en général. Il est évident que cette structure intervient, mais on ne sait à quel moment ni sur quels facteurs de l'apprentissage. De même, quand Philips (1964), en excitant l'archistriatum du canard sauvage, obtient tantôt la peur et la fuite, tantôt une consommation de nourriture ou une défécation, la place de cette structure dans le comportement affectif, bien qu'elle soit certaine, reste très imprécise.

Difficulté ensuite par la multiplicité des structures qui interviennent dans une réaction simple, et donc, a forteriori, dans un comportement complexe : de nombreux auteurs, nous le verrons, ont, en effet, trouvé un accroissement ou une diminution de la réactivité émotionnelle par des lésions très diverses, depuis le tronc cérébral jusqu'au cortex. Hunsperger (1963) a provoqué le même comportement de défense et de fuite par des stimulations portées en des points aussi distants que la substance grise mésencéphalique et le noyau amygdalien.

Difficulté enfin par la multiplicité des critères choisis par les expérimentateurs pour apprécier la teneur affective d'un comportement. Pour une même lésion, la destruction des aires septales et du fornix, et chez le même animal, le rat, Brady et Nauta (1953) trouvent les résultats opposés à ceux de Lyon et Harrison (1959). Les premiers, mesurant l'acquisition et la rétention d'une réponse conditionnée de peur et la vigueur d'un sursaut, notent un accroissement de la réactivité émotionnelle. Les seconds, utilisant un réflexe conditionnel d'échappement, soulignent l'absence de modification du comportement affectif.

Ces mêmes difficultés se retrouvent dans l'étude de la douleur. Bien qu'elle ait été menée essentiellement chez l'Homme, à cause de la facilité que donne l'expression verbale d'un phénomène subjectif, elle reste grossière. On sait que certaines lésions entraînent, de façon souvent provisoire, des perturbations dans la perception de la douleur. Malgré de nombreuses études précises, on n'est pas parvenu à une synthèse du rôle respectif des diverses structures étudiées (Garrison, 1949 ; Le Beau, 1954).

C'est pourquoi nous avons jugé utile d'étudier à nouveau les effets de différentes lésions en utilisant notre méthode de mesure et d'analyse de la réaction. Nous pensons, en effet, qu'il est plus important de savoir sur quelles composantes de la réaction telle lésion agit, que d'obtenir une suppression totale ou partielle de la réaction à un stimulus nociceptif apprécié comme un tout.

Dans nos résultats, nous n'avons tenu compte que des animaux dont les lésions étaient convenablement placées. Nous avons également éliminé une première série de 24 animaux qui ne nous avaient servi qu'à dégrossir le problème. Le nombre d'animaux effectivement utilisés est donc en fait de 75 environ.

Effet des lésions nerveuses

Nous avons exploré trois niveaux distincts, de façon certes très incomplète :

— le mésencéphale, et plus spécialement la formation réticulaire ascendante ;

— le rhinencéphale, en choisissant trois structures : le noyau amygdalien, le noyau antérieur du thalamus et le noyau réticulaire thalamique, dont les synapses sont cholinergiques ;

— le cortex, mais seulement la face supérieure et la face interne du lobe frontal.

Effet des lésions réticulaires mésencéphaliques

1° Etendue des lésions.

Le point visé était la formation réticulaire non spécifique de la partie haute du tronc cérébral, repéré sur l'atlas de de Groot par les coordonnées suivantes : antérieures, 1, 0 ; latérales, 1, 7 ; verticales, —2, 0. La coagulation était réalisée avec l'électrode négative en faisant passer un courant de 1 mA pendant 20 à 30 secondes. La lésion obtenue est d'étendue variable, et s'étend parfois à d'autres formations : noyau propre de la commissure postérieure, tubercule quadrijumeau supérieur et, dans un seul cas, sur une minime portion du cortex hippocampique.

2° Le comportement des animaux.

Sur une quinzaine de rats opérés, 6 ont survécu et ont pu être étudiés. Leur comportement était normal en apparence, quoique plus calme. Le poids de ces animaux a accusé une baisse de 7,25 grammes par jour pendant la première semaine, puis une légère reprise de 0,79 gramme par jour dans le mois suivant. Sur la quinzaine d'animaux opérés, 9 sont morts dans les suites opératoires. Ils étaient dans un état de sommeil permanent, dont on pouvait les tirer par des excitations fortes ; ils ne consommaient ni nourriture ni eau ; la mort survenait entre le 1er et le 4^{e} jour.

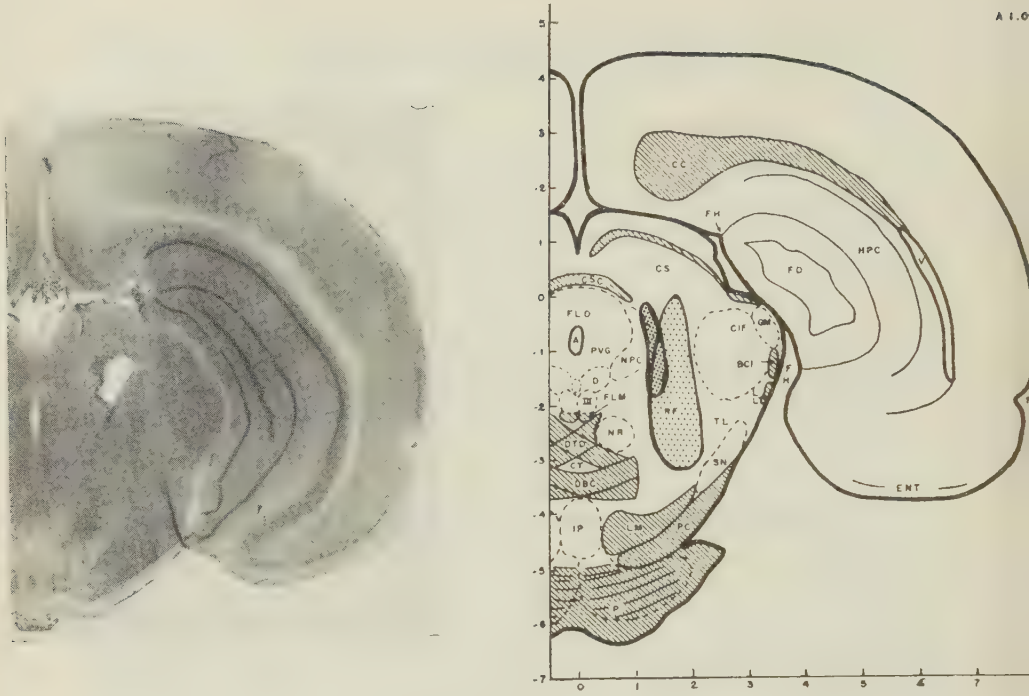


Fig. 40. — Schéma des lésions réticulaires mésencéphaliques.
Grisé foncé, la plus petite.
Grisé clair, la plus grande.

A : Aqueduc de Sylvius.
CIF : Tubercule quadrijumeau inférieur.
CS : Tubercule quadrijumeau supérieur.
CSC : Commissure du tubercule quadrijumeau supérieur.
FD : Fascia dantata.
FLD : Faiseau longitudinal dorsal.
RF : Formation réticulaire mésencéphalique.
PVC : Substance grise périventriculaire.

3° Effet sur la réaction a la douleur. (Tableau XXVIII) (fig. 41 et 42).

a) *Au 7e jour après l'opération,* la réaction à la douleur est globalement diminuée et cette baisse porte sur toutes les composantes de la réaction. La courbe de la réaction en fonction du voltage du stimulus montre que cette baisse porte sur toutes les stimulations, aussi bien sur les stimulations faibles que sur les fortes.

b) *Un mois après l'opération,* la réaction s'est partiellement restaurée ; elle reste encore diminuée, mais moins qu'après une semaine. Surtout, les composantes n'ont pas suivi la même réduction. Le sursaut et la fuite sont plus atteints, alors que le cri est redevenu presque normal et que la morsure des électrodes est revenue à son niveau antérieur.

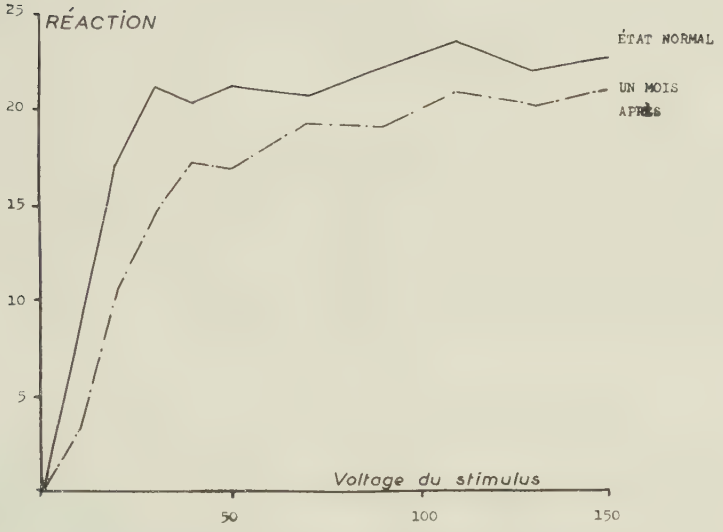


FIG. 41. — Effet de lésions réticulaires mésencéphaliques sur la réaction globale.

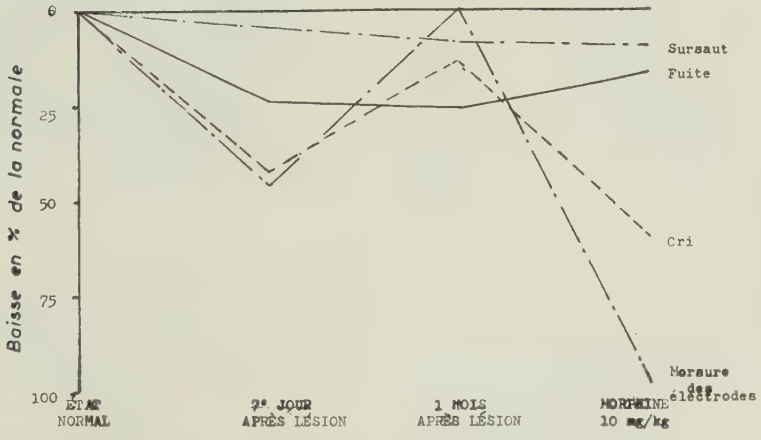


FIG. 42. — Effet de lésions réticulaires mésencéphaliques sur les quatre composantes.

La courbe en fonction du voltage montre que ce sont des réactions provoquées par les stimuli intenses qui se sont réparées, alors que les stimulations de faible intensité restent partiellement inefficaces.

L'hyperexcitabilité qui apparaît après un choc douloureux est équivalente à celle d'un rat normal.

c) *L'injection de 10 mg/kg de morphine* montre que l'animal a gardé une sensibilité normale à cette drogue : le sursaut et la fuite sont peu affectés ; le cri et plus encore la morsure des électrodes sont, au contraire, effondrés.

Tableau XXVIII

Effets de lésions réticulaires mésencéphaliques

Six animaux, une série de mesures pour chaque animal

Résultats après l'opération	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
7 jours après (1)	24,5 %	— 4 %	— 23 %	— 42 %	— 46 %
P =	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01
1 mois après (1)	15,6 %	— 8 %	— 26 %	— 13 %	0
	0,01	0,01	0,01	NS	NS
Effet de 10 mg/kg de morphine (1)	— 32 %	— 9 %	— 17 %	— 60 %	— 97 %
	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01
(2)	— 24 %	— 5 %	+ 6 %	— 63 %	— 98 %
	0,05	NS	NS	0,01	0,01

(1) Résultats exprimés en pourcentage par rapport à l'état normal.
(2) Résultats exprimés en pourcentage par rapport à l'état antérieur à l'injection de morphine

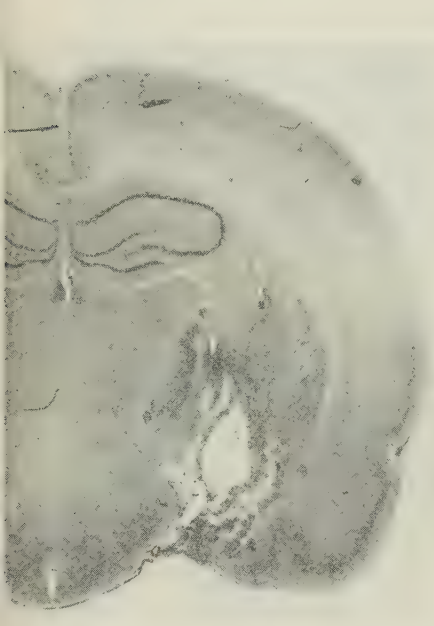
L'effet de la lésion réticulaire mésencéphalique est d'autant plus importante qu'elle est de plus grande taille. Il est très faible ou quasi nul, si elle se réduit à un simple cylindre de 2/10 de mm de diamètre sur 1 mm de hauteur, même si la lésion de l'autre côté est plus importante. L'effet est maximum, dans notre expérience, si la lésion atteint un diamètre de 6/10 à 8/10 de mm et une hauteur de 3 mm. Au-delà, elle plonge le rat dans le coma irréversible.

La lésion réticulaire mésencéphalique agit sur toutes les composantes de la réaction à la douleur et de façon plus importante sur le sursaut et la fuite.

Effet des lésions de la partie médiane du noyau amygdalien

1° Etendue des lésions.

Les structures visées étaient les noyaux amygdaliens médians, repérés sur l'atlas de Groot par les coordonnées suivantes : antérieures : 4,6 ; latérales : 3,75 ; verticales, successivement : — 2,75, — 3, 0 et — 3,50, en faisant passer à chacun de ces points un courant de 4 mA pendant 30 secondes. La lésion a pris grossièrement la forme d'un tronc de cône à sommet supérieur de 1,2 ou 1,4 mm de diamètre et de 2 à 2,5 mm de hauteur.



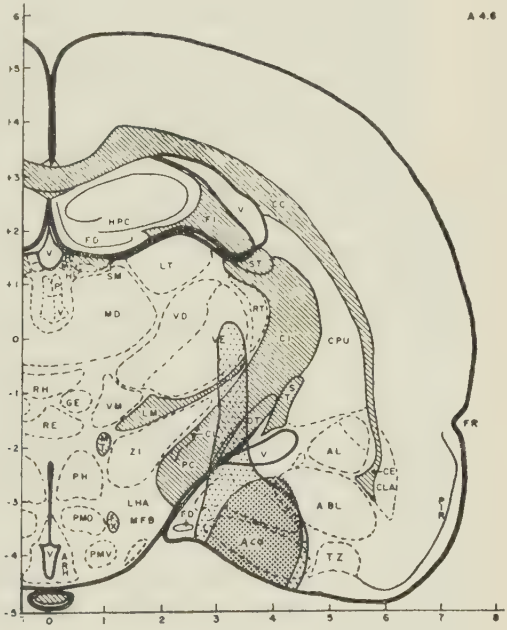


Fig. 43. — Schéma des lésions amygdaliennes médianes.

grisé foncé, la plus petite.

Grisé clair, la plus grande.

ABL : N. amygdalien basal (partie latérale).
ACO : N. amygdalien cortical.
AL : N. amygdalien latéral.
AME : N. amygdalien médian.
CE : Capsule externe.
CI : Capsule interne.
CL : Corps de Luys.
CLA : Claustrum.
CPU : Noyau caudé.
FR : Fissure rhinale.
DT : Bandelette optique.
PC : Pédoncule cérébral.
PIR : Cortex pyriforme.
ST : Strie terminale.
TZ : Zone transitionnelle.
V : Ventricule latéral.
VE : Noyau ventral du thalamus.

La lésion occupait la quasi-totalité du noyau amygdalien médian et du noyau amygdalien cortical. Elle s'étendait, dans certains cas, sur la partie inférieure de la capsule interne, sur une partie de la strie terminale, du noyau caudé et de la réticulée thalamique et sur un petit volume du noyau amygdalien basal.

2° Le comportement des animaux.

Sur 5 rats opérés, un est mort dans les 24 premières heures. Les 4 survivants présentaient un état particulier : ils étaient normalement éveillés, très actifs dans leur cage, mais ne s'alimentaient que peu, restaient sans réaction affective quand on les prenait en main. Dans les 13 premiers jours suivant l'opération, leur perte de poids a été de 9,13 grammes par rat et par jour. 3 animaux sont morts aux 17e, 18e et 23e jours, après avoir perdu plus de la moitié de leur poids d'origine. Un animal a survécu, mais n'a repris son poids d'origine qu'au 45e jour. La destruction de la partie médiane du noyau amygdalien entraîne donc une grave perturbation du comportement alimentaire (Soulairac, 1958).

3° Effet de la réaction a la douleur.

a) *Au 13e jour après l'opération* (Tableau XXIX, fig. 44 et 45), la réaction est globalement très diminuée, mais la diminution n'est pas proportionnelle : nulle sur le sursaut, faible sur la fuite, très importante sur le cri et la morsure des électrodes.

Tableau XXIX

Effet des lésions de la partie médiane du noyau amygdalien
Quatre animaux, une série de mesures pour chaque animal

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
13 jours après l'opération	— 25,0 %	0	— 13 %	— 62 %	— 49 %
Signification statistique P =	0,01	NS	0,05	0,01	0,05

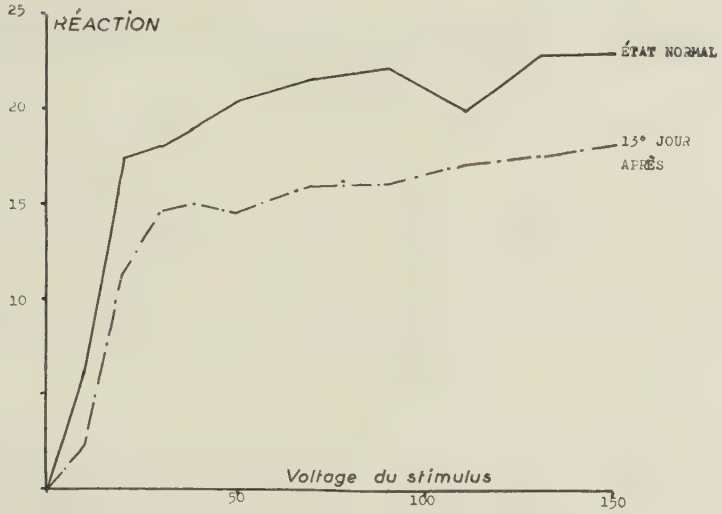


Fig. 44. — Effet de lésions amygdaliennes médianes sur la réaction globale.

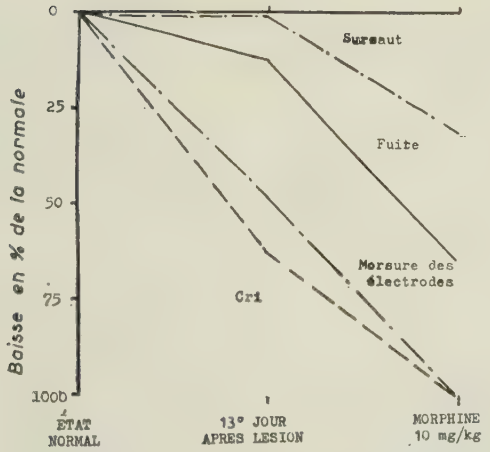


Fig. 45. — Effet des lésions amygdaliennes médianes sur les quatre composantes.

Il faut souligner que le cri est beaucoup plus diminué que la morsure des électrodes, ce qui est exceptionnel et n'a été rencontré ni dans l'étude des analgésiques, ni avec d'autres lésions.

La courbe de la réaction en fonction du voltage montre que cette baisse porte sur tous les voltages, mais plutôt sur les stimuli les plus forts.

L'hyperexcitabilité après un choc douloureux est très nettement diminuée (de 25 %).

b) *Un seul rat* a pu être ultérieurement testé au 22e et au 43e jour : aucune modification n'est apparue dans sa réaction par rapport à l'état qu'il présentait au 13e jour.

c) *L'effet de* 10 *mg/kg de morphine* sur ce rat fut considérable : disparition totale du cri et de la morsure des électrodes ; effondrement du sursaut et de la fuite. Cela traduit une sensibilité exagérée à cette drogue.

Cette lésion de la partie médiane du noyau amygdalien reproduit l'effet de drogues analgésiques comme la morphine, mais de façon très caricaturale, exagérant son effet sélectif sur les réactions intégrées, cri et morsure des électrodes, ainsi que son action sur la faim, alors que la vigilance habituelle est conservée.

Effet des lésions de la partie latérale du noyau amygdalien

1° Etendue des lésions.

Le point visé était les noyaux amygdaliens latéraux au niveau de leur dimension maximum, repérés sur l'atlas de Groot par les coordonnées suivantes : antérieures, 4, 8 ; latérales, 5, 0 ; verticales, successivement : — 2, 5, 3, 0 et — 3, 5 mm, en faisant passer à chacun de ces points un courant continu de 4 mA pendant 30 secondes. La lésion a grossièrement la forme d'un cylindre de 0,9 à 1 mm de diamètre et de 3 mm de hauteur.

La lésion, chez tous les animaux qui ont survécu, occupait le noyau amygdalien latéral, le noyau amygdalien basal latéral et la zone transitionnelle. Elle s'étendait parfois sur la partie tout inférieure du noyau caudé et du corps calleux, sur la

capsule externe et le claustrum, sur une étroite surface de cortex sous-jacent et, chez un rat, sur un petit volume de l'hippocampe ventral d'un seul côté. Dans tous les cas, les noyaux amygdaliens médians ont été respectés.

2° Le comportement des animaux.

Sur 5 rats opérés, un est mort dans les 24 premières heures. Les quatre survivants présentaient un comportement d'apparence normale. Le poids de ces animaux a accusé une baisse dans les jours post-opératoires, mais rapidement compensée,

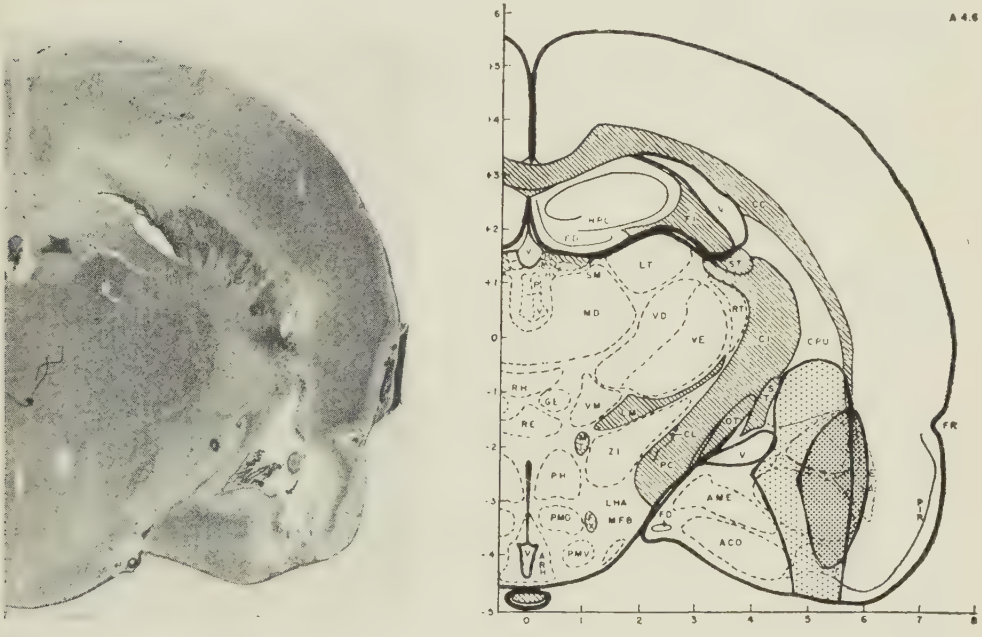


Fig. 46. — Schéma des lésions amygdaliennes latérales.

Grisé foncé, la plus petite.

Grisé clair, la plus grande.

ABL : N. amygdalien basal (partie latérale).
ACO : N. amygdalien cortical.
AL : N. amygdalien latéral.
AME : N. amygdalien médian.
CE : Capsule externe.
CI : Capsule interne.
CL : Corps de Luys.
CLA : Claustrum.
CPU : Noyau caudé.
FR : Fissure rhinale.
DT : Bandelette optique.
PC : Pédoncule cérébral.
PIR : Cortex pyriforme.
ST : Strie terminale.
TZ : Zone transitionnelle.
V : Ventricule latéral.
VE : Noyau ventral du thalamus.

puisqu'au 10e jour ils avaient repris leur poids antérieur. Le poids a ensuite augmenté de 1,76 g par rat et par jour.

3° Effet sur la réaction a la douleur.

Les résultats sont très homogènes dans cette série d'animaux.

a) *Au 13e jour après l'opération* (Tableau XXX, fig. 47 et 48), la réaction est globalement diminuée, mais de façon non

Tableau XXX

Effet des lésions de la partie latérale du noyau amygdalien
Quatre animaux, une série de mesures par animal

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
13 jours après l'opération (1)	— 18 %	— 5 %	— 8 %	— 33 %	— 78 %
P =	0,01	NS	NS	0,01	0,01
1 mois après l'opération (1)	— 12 %	— 0	— 5 %	— 26 %	— 70 %
	NS		NS	0,02	0,01
Effet de 10 mg/kg de morphine (1)	— 23 %	— 2 %	10 %	52 %	70 %
	0,01	NS	NS	0,01	0,01
(2)	— 13 %	— 2 %	— 5 %	— 27 %	0
	NS	NS	NS	NS	

(1) Résultats exprimés en pourcentage par rapport à l'état normal.
(2) Résultats exprimés en pourcentage par rapport à l'état antérieur à l'injection de morphine.

proportionnelle : le sursaut et la fuite ne sont que très faiblement atteints : le cri et la morsure des électrodes le sont profondément. La courbe de la réaction en fonction du voltage montre que cette baisse porte sur tous les voltages.

b) *Un mois après l'opération,* la réaction est légèrement restaurée, mais reste encore nettement diminuée. La dissociation entre les diverses composantes est plus nette : le sursaut et la fuite sont redevenus normaux, alors que le cri et la morsure des électrodes restent nettement atteints.

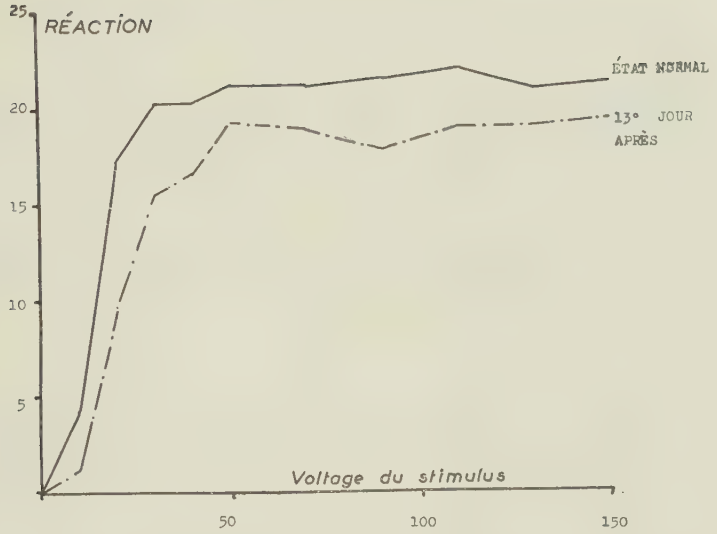


FIG. 47. — Effet des lésions amygdaliennes latérales sur la réaction globale.

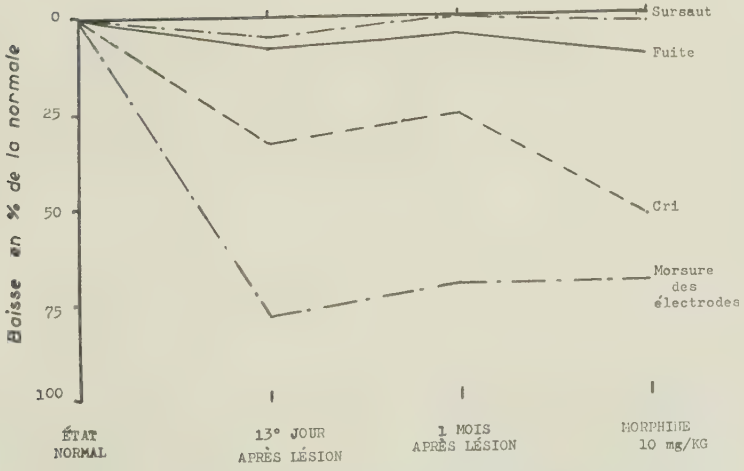


FIG. 48. — Effet des lésions amygdaliennes latérales sur les quatre composantes.

L'hyperexcitabilité après un choc douloureux est pratiquement normale, légèrement diminuée en intensité.

c) *L'injection de* 10 *mg/kg de morphine* montre la relative inefficacité de cette drogue : seul le cri est partiellement diminué ; les autres composantes et, en particulier, la morsure des électrodes ne sont pas modifiées par la morphine.

La lésion de la partie latérale du noyau amygdalien reproduit, quoique de façon plus faible, les effets de la lésion de la partie centrale.

Effet des lésions de la région du noyau antérieur du thalamus

1° Etendue des lésions.

La structure visée était le noyau antérieur du thalamus et les formations antéro-supéro-internes du thalamus, repérées sur l'atlas de de Groot par les coordonnées suivantes : antérieures, 5, 4 ; latérales, 1, 5 ; verticales, + 1, 2 et + 0,8. A chacune de ces deux profondeurs, on a fait passer un courant de 2 mA pendant 60 secondes.

La lésion réalisée a été de grande taille pour 4 rats, comprenant les 3 parties du noyau antérieur du thalamus : antéro-dorsal, antéro-ventral et antéro-médian, mais s'étendant également à une partie importante du noyau dorso-médian, du parataenialis et du paraventriculaire, et atteignant partiellement le noyau reuniens et le noyau rhomboïde, ainsi que les stries médullaires. Pour 2 rats, la lésion était localisée au seul noyau antérieur du thalamus. (Fig. 49).

2° Le comportement des animaux.

Sur 7 rats opérés, 6 ont survécu. Leur perte de poids entre le 1er et le 13e jour a été de 0,90 g par rat et par jour. Ils ont ensuite repris du poids: 0,80 g par jour, de telle sorte qu'ils ont retrouvé leur poids d'origine au bout d'un mois. Le comportement de ces rats était normal en apparence.

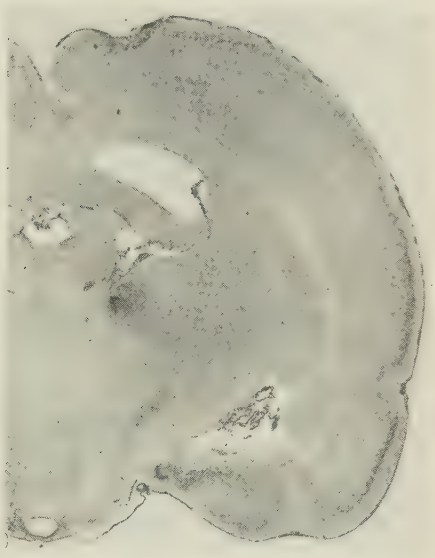


Fig. 49. — Schéma des lésions thalamiques antérieures.

Grisé foncé, la plus petite.

Grisé clair, la plus grande.

AD : N. antéro-dorsal du thalamus.
AM : N. antéro-médial.
AV : N. antéro-ventral.
CC : Corps calleux.
CH : Commissure du Fornix.
MD : N. médio-dorsal du thalamus.
MT : Tractus mamillo-thalamique.
PT : Parataenialis.
PV : N. paraventriculaire du thalamus.
RH : N. rhomboïde du thalamus.
SM : Strie médullaire.
ST : Strie terminale.
V : Ventricule.
VA : N. ventral (partie antérieure).
VE : N. ventral du thalamus.

3° Effet de la réaction a la douleur.

a) *Au 13e jour après la coagulation* (Tableau XXXI, fig. 50 et 51), la réaction reste globalement inchangée ; sa composition n'est modmifiée que sur un seul point. En effet, le sursaut, la fuite et le cri ne sont que très peu augmentés (sans signification statistique). Seule la morsure des électrodes est abaissée, mais elle l'est de façon importante et très significative. La courbe de la réaction en fonction du voltage des chocs est inchangée, pratiquement confondue avec la courbe normale. L'hyperexcitabilité après un choc douloureux est inchangée.

b) *Un mois après l'opération,* les effets de la lésion sont identiques.

c) *L'injection de* 10 *mg/kg de morphine* entraîne une diminution modérée de la réaction qui n'est pas proportionnelle. Elle est nulle sur le sursaut ; la fuite est légèrement diminuée ; au contraire, le cri et surtout la morsure des électrodes sont abaissés. La morphine garde donc son effet habituel.

Tableau XXXI

Effet des lésions du noyau antérieur du thalamus

Six animaux, une série de mesures pour chaque animal

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
13 jours après l'opération (1)	+ 2,5 %	+ 2 %	+ 12 %	+ 1 %	— 69 %
P =	NS	NS	NS	NS	0,01
1 mois après l'opération (1)	— 3,0 %	0	+ 15 %	— 8 %	— 81 %
	NS		NS	NS	0,01
Effet de 10 mg/kg de morphine (1)	— 12,4 %	0	— 2 %	— 25 %	— 94 %
	NS		NS	0,01	0,01
(2)	— 12,8 %	— 1 %	— 15 +	— 11 %	— 67 %
	0,02	NS	NS	0,05	0,01

(1) Résultats exprimés en pourcentage par rapport à l'état normal.

(2) Résultats exprimés en pourcentage par rapport à l'état antérieur à l'injection de morphine.

Deux genres de lésions d'étendue différente, les unes localisées au noyau antérieur, les autres occupant la partie supéro-antéro-interne du thalamus, entraînent la même modification dans la réaction à la douleur : la diminution de la morsure des électrodes. C'est donc le noyau antérieur du thalamus qui est l'élément important. Il est d'ailleurs surprenant qu'une lésion aussi étendue ait une action si limitée ; il est vrai qu'elle porte sur la réaction la plus complexe, la plus intégrée.

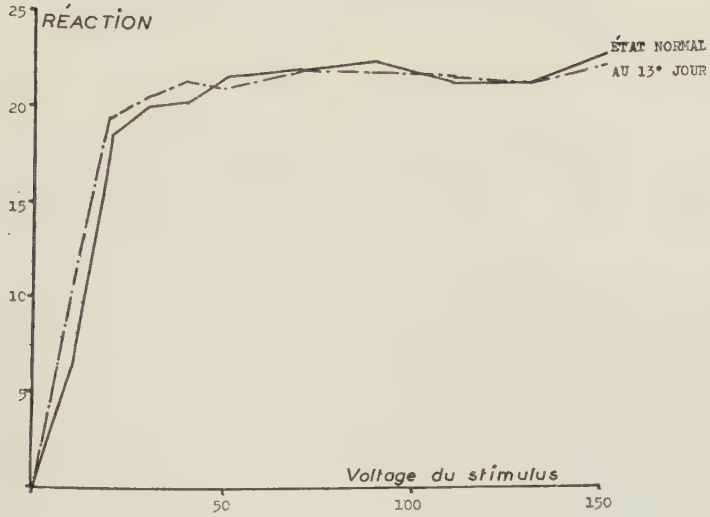


FIG. 50. — Effet de lésions thalamiques antérieures sur la réaction globale.

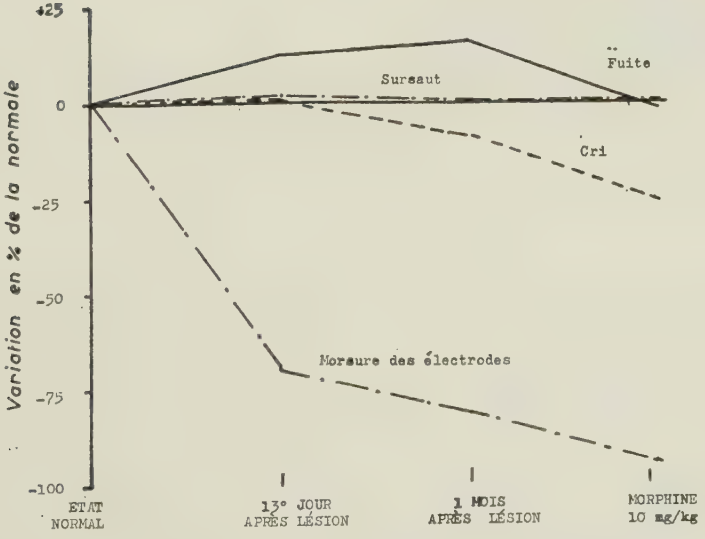


FIG. 51. — Effet des lésions thalamiques antérieures sur les quatre composantes.

Effet des lésions réticulaires thalamiques

1° Etendue des lésions.

Le point visé était le noyau réticulaire thalamique. C'est, en effet, à cet endroit que la substance réticulée thalamique prend la forme la plus compacte, et que le mince feutrage cellulaire qui forme la paroi externe du thalamus s'épaissit et devient accessible à une lésion. Ce point est repéré sur l'atlas de de Groot par les coordonnée suivantes : antérieures, 5, 8 ; latérales, 2, 3 ; verticales, + 1 0. La coagulation était réalisée par un courant de 1 mA pendant 55 à 60 secondes.

Sur 6 rats, 2 ont été éliminés parce que la lésion s'étendait aux noyaux du thalamus, en particulier au noyau antérieur. Sur les 4 rats restants, la lésion ne s'étendait guère en dehors de la réticulée. Toutefois, la strie terminale était pratiquement interrompue. Un animal avait des lésions étendues à un petit volume de la capsule interne et du noyau caudé. En moyenne, la lésion avait la forme d'un cylindre de 0,9 mm de diamètre et de 1,5 mm de hauteur.

2° Le comportement des animaux.

Aucun des animaux opérés n'est mort ; ils étaient très excitables, réagissant vivement aux diverses excitations, capables d'attaquer et de mordre. Leur poids a accusé une baisse de 3,8 grammes par rat et par jour jusqu'au 8e jour, puis une remontée rapide de + 1,85 gramme par jour avec retour au poids antérieur vers le 20e jour.

3° Effet sur la réaction a la douleur (Tableau XXXII, fig. 53 et 54).

a) *Au 8e jour après l'opération*, la réaction à la douleur est globalement augmentée. Cette augmentation porte essentiellement sur le cri, et de façon moins significative sur le sursaut. La courbe de réaction en fonction du voltage se confond pratiquement avec la courbe normale. L'hyperexcitabilité après un choc douloureux est un peu augmentée : elle montre une excitabilité normale dans les premières secondes, mais qui persiste plus longtemps.

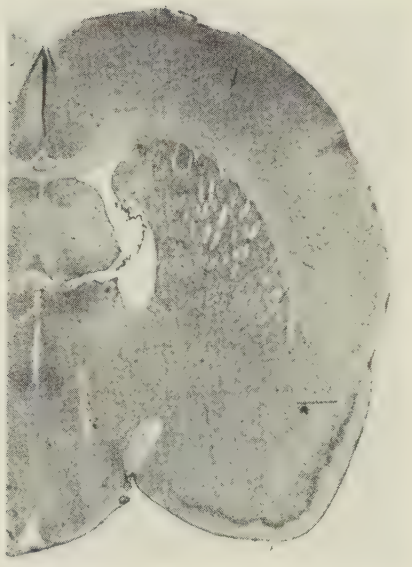


Fig. 52. — Schéma des lésions réticulaires thalamiques.

Grisé foncé, la plus petite.

Grisé clair, la plus grande.

AD : N. antéro-dorsal du thalamus.
AV : N. antéro-ventral du thalamus.
CC : Corps calleux.
CI : Capsule interne.
CPU : Nerf caudé.
FX : Fornix.
LS : Septum latéral.
RT : Noyau réticulé du thalamus.
ST : Strie terminale.
V : Ventricule latéral.
VA : Noyau ventral du thalamus, partie antérieure.
TS : Noyau triangulaire du septum.
PT : Noyau parataenialis.

b) *Un mois après l'opération*, la réaction reste encore légèrement augmentée, mais c'est maintenant la morsure des électrodes qui est accrue.

L'état et le genre de réaction de ces animaux sont à rapprocher de ceux des rats intoxiqués chroniquement par la morphine et laissés à jeun 24 heures. Dans les deux cas, ces animaux présentent une hyperexcitabilité qui se manifeste au maximum

Tableau XXXII

Effet des lésions réticulaires thalamiques

Quatre animaux, une série de mesures pour chaque animal

	Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
8 jours après l'opération (1)	+ 7 % NS	+ 8 % NS	+ 1 % NS	+ 13 % 0,01	+ 3 % NS
1 mois après l'opération (1)	+ 3 % NS	+ 5 % NS	— 3 % NS	— 2 % NS	+ 84 % 0,01
Effet de 10 mg/kg de morphine (1)	— 36 % 0,01	— 12 % 0,01	— 25 % NS	— 62 % 0,01	— 98 % 0,01
(2)	— 39 % 0,01	— 17 % 0,01	— 22 % NS	— 61 % 0,01	— 99 % 0,01

(1) Résultats exprimés en pourcentage par rapport à l'état normal.

(2) Résultats exprimés en pourcentage par rapport à l'état antérieur à l'injection de morphine.

par un état de rage avec agitation incessante, cri permanent et morsure répétée des électrodes. Ils sont alors capables de s'attaquer à tout ce qui paraît les menacer.

c) *L'injection de 10 mg/kg de morphine* met en évidence une sensibilité extrême de ces animaux à la drogue analgésique. La réaction est globalement très diminuée, plus qu'elle ne l'est habituellement par une telle dose. La diminution porte sur toutes les composantes de la réaction, sur le cri et la morsure des électrodes, ce qui est l'action type de la morphine, mais également sur la fuite et plus encore sur le sursaut.

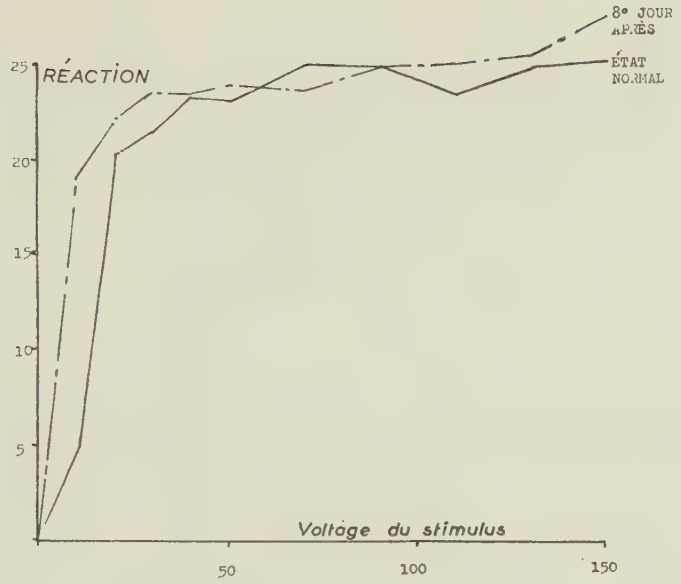


FIG. 53. — Effet des lésions réticulaires thalamiques sur la réaction globale.

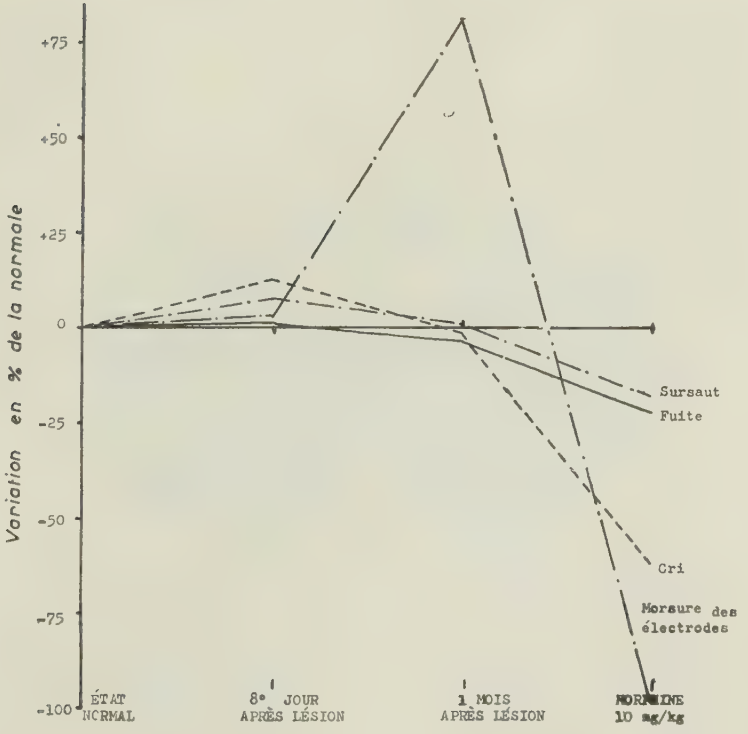


FIG. 54. — Effet des lésions réticulaires thalamiques sur les quatre composantes.

Une lésion de la réticulée thalamique, loin de déclencher une diminution, exalte la réaction à la douleur, dans ses composantes les plus effectives et intégrées : le cri et la morsure des électrodes. Elle entraîne également une sensibilité anormalement élevée à la morphine.

Effet des lésions frontales

1° Etendue des lésions.

Le but était de créer des lésions n'intéressant que le cortex et respectant les formations profondes. Nos lésions s'étendaient, en profondeur, jusqu'au corps calleux, atteignant une fois la partie toute superficielle du noyau caudé, mais laissant intactes les structures sous-jacentes (fig. 56).

En surface, elles s'étendaient du pôle frontal à la suture coronale, et de la face interne au bord externe de la face

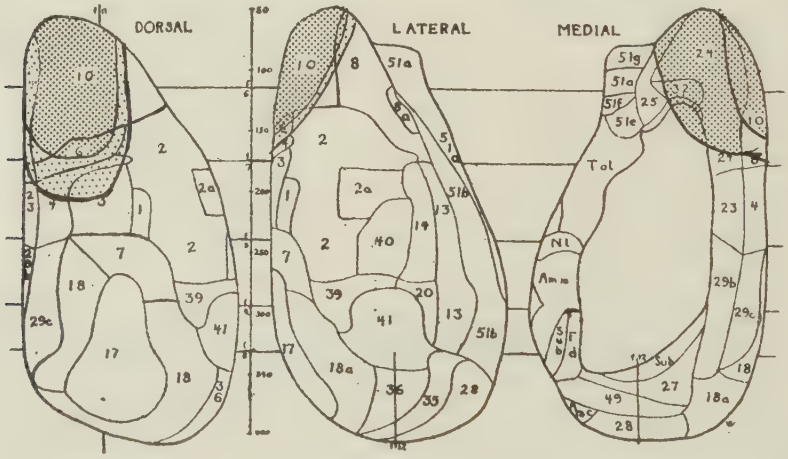


Fig. 55. — Schéma des lésions frontales corticales.

Grisé foncé, la plus superficielle.

Grisé clair, la plus profonde.

Aires cérébrales d'après Krieg (Les lettres entre parenthèses rappellent la délimitation des aires homologues chez l'homme par Von Economo).

4 : Aire giganto-pyramidale (FA).
6 : Aire précentrale (agranulaire) (FB).
10 : Aire fronto-temporale (FD).
8 : Aire frontale intermédiaire (FC).
24 : Aire cingulaire antérieure ventrale (LA).
32 : Aire cingulaire antérieure dorsale (FM).
23 : Aire cingulaire postérieure ventrale (LC2).

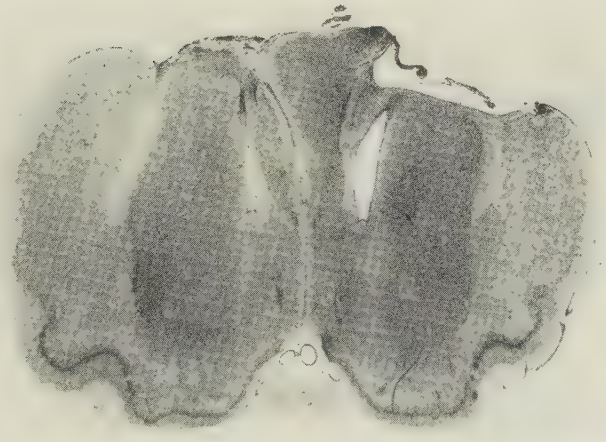


Fig. 56. — Schéma des lésions corticales frontales.

Grisé foncé, la plus superficielle.
Grisé clair, la plus profonde.

CC : Corps calleux.
LS : N. latéral du septum.
CPU : N. coudé.
V : Ventricule latéral.

supérieure, intéressant, sur la face interne, les aires 32, 24, 10 et 6, sur la face supérieure, les aires 10 et 6. La lésion s'étendait parfois sur la base des lobes olfactifs (fig. 55).

2° Le comportement des animaux.

Aucun des 7 animaux opérés n'est mort. Leur poids a d'abord subi une chute de 3,65 g par jour jusqu'au 9e jour, puis une reprise de 2,49 g par rat et par jour, avec retour à leur poids initial vers le 22e jour. Ces animaux étaient très actifs, s'agitaient dans leur cage plus que normalement. Ils ne présentaient ni paralysie, ni incoordination motrice.

3° Effets sur la réaction a la douleur.

a) *Au 9e jour après l'opération* (Tableau XXXIII, fig. 57 et 58) la réaction est globalement diminuée, de façon importante mais dissociée : le sursaut et la fuite sont pratiquement inchangés, alors que le cri est nettement abaissé et la morsure des électrodes presque totalement disparue. La courbe de la réaction en fonction du voltage du stimulus est abaissée à tous les voltages, surtout pour les voltages élevés. L'excitabilité est pratiquement normale, un peu augmentée en durée.

Tableau XXXIII

Effet des lésions corticales frontales

Sept animaux, une série de mesures pour chaque animal

		Réaction globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électrodes
9 jours après l'opération	(1)	— 19,5 %	— 5 %	— 1 %	— 32 %	— 93 %
		0,01	NS	NS	0,05	0,01
1 mois après l'opération	(1)	— 26,4 %	— 5 %	— 8 %	— 42 %	— 98 %
		0,01	NS	NS	0,01	0,01
Effet de 10 mg/kg de morphine	(1)	— 40,8 %	— 6 %	— 26 %	— 67 %	— 96 %
		0,01	NS	NS	0,01	0,01
		— 19,6 %	— 2 %	— 19 %	— 43 %	+ 50 %
	(2)	0,01	NS	NS	NS	NS

(1) Résulatts exprimés en pourcentage par rapport à l'état normal.
(2) Résultats exprimés en pourcentage par rapport à l'état antérieur à l'injection de morphine.

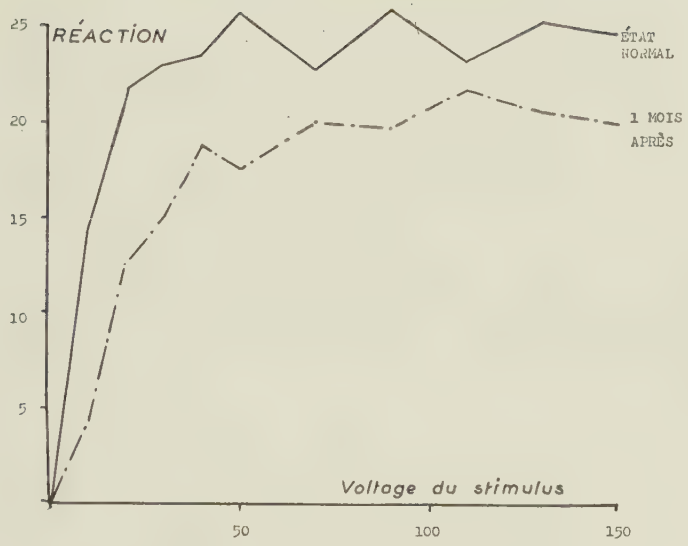


FIG. 57. — Effet des lésions frontales corticales sur la réaction globale.

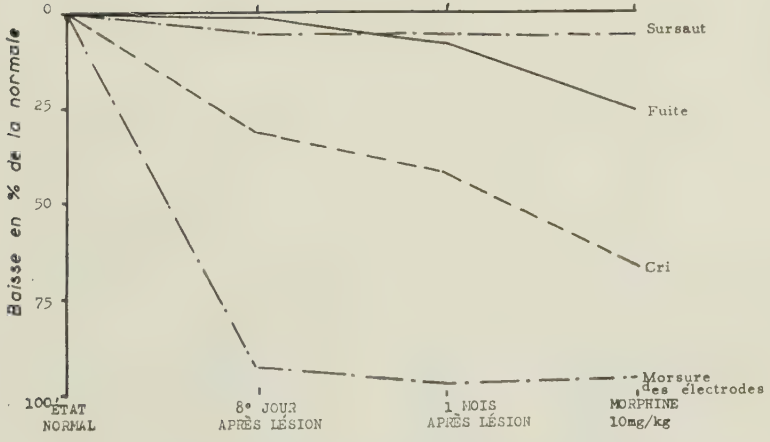


FIG. 58. — Effet des lésions corticales frontales sur les quatre composantes.

b) *Un mois après l'opération,* les effets sont semblables à ceux constatés au 8e jour, mais accentués.

c) *L'injection de* 10 *mg/kg de morphine.* La réaction est globalement diminuée, ce qui prouve que la sensibilité à la drogue persiste, mais qu'elle est modifiée. Le sursaut reste inchangé. La fuite est un peu diminuée. Le cri est abaissé chez 5 animaux et augmente chez les deux autres. La morsure des électrodes, déjà à un niveau bas, n'est pas modifiée.

La lésion des faces supérieure et interne du cortex frontal a des effets partiellement comparables à ceux des grands analgésiques, mais on constate que la morphine a perdu son activité habituelle.

∴

Interprétation des résultats

Dans notre expérimentation, nous avons étudié les effets de 6 lésions au moyen de 8 variables : la réaction globale, le sursaut, la fuite, le cri, la morsure des électrodes, l'hyperexcitabilité, la variation de poids et la sensibilité à la morphine. (Tableau XXXIV).

Le résultat le plus frappant est la parfaite indépendance des différentes composantes de la réaction à la douleur. Aucune n'est liée à une autre de façon stricte ; elles varient toutes individuellement. Toutefois, le sursaut et la fuite ont une variation semblable dans 5 lésions sur 6, le cri et la morsure des électrodes dans 4 lésions sur 6, ce qui traduit sans doute une communauté partielle de leurs structures d'intégration.

Cette indépendance s'étend aux autres explorations que nous avons effectuées parallèlement : l'hyperexcitabilité après un choc douloureux, la variation du poids et la sensibilité à la morphine. Cette constatation souligne la nécessité, pour l'étude neurologique de la douleur, de s'adresser non pas à une réaction choisie arbitrairement, ni même à la sensibilité à une drogue analgésique comme la morphine, mais à l'ensemble des possibilités de réponse de l'animal. Un tel comportement met en jeu trop de phénomènes pour être connu au moyen d'une seule variable.

TABLEAU XXXIV

Tableau récapitulatif de l'effet des lésions encéphaliques

Structure lésée	Réact. globale	Sursaut	Fuite	Cri	Morsure des électr.	Evolution entre la 1re et la 2e mes	Variation du poids 1re mes.	Variation du poids 2e mes.	Hyperexcitabilité	Sensibilité à la morphine
Réticulée mésencéphalique	—	—	—	—	—	Cri + M. des E. +	— —	+	Normale	Normale
Noyau amygdalien médian	—	0	0	—	—	Aggravation	- - -	- - -	Diminuée	Augmentée
Noyau amygdalien latéral	—	0	0	—	—	Inchangée	0	++	Normale	Diminuée
Noyau antérieur du thalamus	0	0	0	0	—	Inchangée	—	+	Normale	Normale
Réticulée thalamique	+	+	0	+	0	M. des E. +	— —	++	Normale	Très augmentée
Cortex frontal supéro-interne	—	0	0	—	—	Inchangée	— —	++	Augmentée	Quasi nulle

Note :

+ ou — Variation de 0 à 1 g par jour ;
++ ou —— Entre 1 et 5 g/jour ;
+++ ou ——— Plus de 5 g/jour.

Cela permet de comprendre que des lésions identiques peuvent apparaître tantôt comme très actives sur la réactivité affective de l'animal, tantôt comme inefficaces. Il suffit pour cela de ne pas s'adresser à la même réponse de l'animal. Cela est d'autant plus vrai que l'on s'adresse à des comportements plus complexes, mettant en jeu simultanément un grand nombre de structures.

Pour mieux comprendre le rôle de chaque structure explorée par nos lésions et pour les replacer dans l'ensemble du système d'intégration de la douleur, il est nécessaire de les comparer aux connaissances déjà acquises à leur sujet.

Rôle de la substance réticulée mésencéphalique

Les lésions que nous avons provoquées ont essentiellement détruit une partie de la substance réticulée classique dont on connaît les propriétés dans le maintien de l'éveil (Moruzzi et Magoun, 1949 ; Henry Ford, Hospital Symposium, 1958 ; French, 1960). Mais il est probable qu'elles interrompent également certaines voies sensitives ascendantes, en particulier celles qui sont porteuses, au niveau de la moelle, des influx douloureux. Anderson et Berry (1959) ont montré, chez le chat, que les fibres du faisceau ventro-latéral de la moelle, le vecteur de la sensibilité thermo-algique dans le schéma classique, se dispersent au niveau du tronc cérébral et qu'une partie de ces fibres passe dans la région paramédiane, sous les tubercules quadrijumeaux, dans une région identique à celle que nous avons détruite chez le rat. Toutefois, la majorité des fibres passent à distance et nos lésions n'ont donc supprimé qu'une partie des projections du faisceau ventro-latéral vers les divers noyaux intralaminaires du thalamus.

Cette substance réticulée est donc le support d'un certain état de conscience, puisqu'une lésion un peu volumineuse provoque, comme dans notre expérience, un coma irréversible (Magoun, 1951). Mais il ne s'agit que d'une conscience diffuse, non spécialisée, sans caractère affectif (Soulairac, 1958 ; Cardo, 1962).

Cela coïncide avec nos résultats. Nous constatons, en effet, que les lésions réticulaires mésencéphaliques diminuent d'abord

toutes les composantes de la réaction, comme si l'excitabilité centrale du système nerveux était globalement abaissée. Mais au bout d'un mois, seuls le sursaut et la fuite sont nettement au-dessous du niveau normal, le cri et la morsure des électrodes sont revenus à leur niveau antérieur. Les structures d'intégration du cri et de la morsure des électrodes ont donc, en un mois, retrouvé leur état physiologique antérieur, alors que les structures d'intégration du sursaut et de la fuite restent moins excitables.

On peut alors admettre que le substance réticulée mésencéphalique est le centre intégrateur essentiel des réactions de sursaut et de fuite, réactions sans caractère affectif ni finalité, et nullement spécifiques de la douleur.

Cette conclusion est assez bien comparable aux résultats des divers auteurs. Guzman et Del Pozo (1953) constatent que des chats hypothalamiques sont capables de marcher et ont conservé leur réflexe de sursaut et de saut. De même, Skultety (1958) trouve, chez le chat, des perturbations des réactions adversives après lésions de la substance grise périaqueducale, alors que ces chats mangent et se meuvent normalement. Hunsperger (1963) localise le centre de la réaction de fuite dans le tronc cérébral et dans la partie postérieure de l'hypothalamus. Lyon (1964) pense que c'est la substance grise centrale et la région voisine qui est essentielle. En effet, les rats qui ont des lésions dorsales du tectum n'ont pas perdu leur réflexe conditionnel d'évitement à un bruit nociceptif, alors que ceux qui ont des lésions plus profondes de l'aire sous-quadrigésimale et de la substance grise centrale ventrale (région où sont situées nos lésions) ont une perturbation permanente du comportement adversif.

On peut admettre que, dans la réaction à la douleur, la formation réticulée mésencéphalique constitue le centre intégrateur des réactions de sursaut et de fuite ; elle est de plus indispensable pour le maintien de l'activité des structures sus-jacentes.

Rôle du noyau amygdalien

Nos résultats nous ont amené à distinguer la partie interne et la partie externe du noyau amygdalien. Les effets de leur destruction sont certes comparables ; en particulier, ils portent

essentiellement sur les réactions les plus intégrées. Mais les lésions médianes sont beaucoup plus actives que les lésions latérales. Non seulement elles diminuent plus complètement les réactions les plus intégrées, mais elles rendent les animaux anorexiques et accroissent leur sensibilité à la morphine, ce que ne font pas les lésions latérales.

Cette distinction entre ces deux parties du noyau amygdalien est admise par de nombreux auteurs. La distinction est fondée d'abord sur la constitution histologique et sur les connexions différentes de ces deux parties (Tadayasu-Bau et coll., 1959 ; Sager et Butkhuzi, 1962). Elle est confirmée par les expériences physiologiques. Norris et Lanauze (1960) notent que, dans le déclenchement d'automatismes par la stimulation de l'amygdale, ce sont les noyaux antéro-médians qui sont les plus efficaces, ceux-là même qui agissent sur le reste du complexe amygdalien, l'hippocampe et le cortex piriforme. Hilton et Zbrozyna (1962) montrent que c'est l'excitation de la partie médiane de l'amygdale qui provoque une réaction de défense végétative et motrice, alors que, selon Egger et Flynn (1963), la destruction de la partie médiane inhibe cette réaction et que la destruction de la partie latérale l'accroît.

L'importance de l'amygdale dans de multiples comportements affectifs, spontanés comme la faim, la soif, le comportement sexuel, ou expérimentaux comme le réflexe conditionnel, la peur conditionnée, la réaction de défense, n'est plus à démontrer. Elle a fait l'objet de très nombreux travaux, depuis ceux de Brown et Schafer en 1880 ; Gloor en a réalisé une étude très complète (1960). Mais un grand nombre de ces travaux étudient le lobe temporal dans son ensemble, c'est-à-dire l'amygdale, le cortex pyriforme et la corne d'Ammon. Or, il n'est nullement certain que ces trois formations, qui sont certainement en étroites relations fonctionnelles, aient les mêmes propriétés. Il ressort, cependant, de l'ensemble de ces résultats expérimentaux (Kluver et Bucy, 1939 ; Gastaut, 1952 ; Schreine et Kling, 1953 ; Rosvold et coll., 1954 ; Green et coll., 1957 ; Karli et Vergnes, 1963 ; Grossmann, 1964) que le noyau amygdalien est un centre intégrateur de réactions à composante affective. Mais son action peut être supprimée par des lésions sous-jacentes ou simulées par des excitations de centres sous-jacents, en particulier de l'hypothalamus (Hilton et Zbrozyna,

Egger et Flynn et le rapport de Hunsperger, 1963). Ce dernier localise, en effet, le centre du comportement inquiet, accompagné de miaulement chez le chat, au niveau mésencéphalique et hypothalamique postérieur.

Ces constatations semblent être en opposition avec l'importance de l'amygdale et, en particulier, avec son rôle de centre intégrateur du cri que nous lui avons attribué. En fait, cela n'est nullement contradictoire, si l'on admet que les centres effecteurs sont bien sous-jacents, mais que le centre supérieur, l'amygdale, est un centre intégrateur qui reçoit l'ensemble des stimuli, les additionne et les organise. L'amygdale apparaît alors non comme le centre qui est en rapport immédiat avec les neurones capables de déclencher telle ou telle réaction, mais comme un organe capable de synthétiser un ensemble de stimuli externes et internes et d'en réaliser une réaction cohérente.

Cela semble bien adapté à l'intégration de la douleur, mais aussi à ce qui a été écrit à propos du comportement alimentaire (Soulairac, 1958), du comportement sexuel (Green et coll., 1957), du comportement social (Rosvold, 1954).

Le noyau amygdalien, particulièrement sa partie médiane, est un des centres intégrateurs des réactions affectives intégrées : cri et morsure des électrodes. Il intervient non pas comme un effecteur, mais plutôt comme un adaptateur et un excitateur des centres sous-jacents.

Rôle du noyau antérieur du thalamus

Le rôle du noyau antérieur et de la partie antéro-supéro-interne du thalamus semble modeste dans la réaction à la douleur. Sa destruction, en effet, n'a qu'un effet : elle diminue considérablement la morsure des électrodes.

Son étude expérimentale, d'ailleurs assez limitée, ne semble pas avoir apporté de grandes précisions sur son rôle. Schreiner et coll. (1953) obtiennent en le détruisant une dissociation intéressante : la rage est plus difficile à obtenir, son seuil est élevé, alors que les réponses aux stimuli de plaisir sont empressées et actives. Cette dissociation n'est pas obtenue pour des des-

tructions de noyaux voisins : dorso-médian ou intralaminaires ; ce résultat est confirmé par Koella et Gellhorn (1954). Smith et coll. (1961) trouvent une augmentation de la consommation spontanée de nourriture par stimulation de la région antérieure du thalamus. Olds et Olds (1961) notent que la stimulation du noyau antérieur du thalamus est un des points les plus efficaces pour faire baisser le score d'un apprentissage bien assimilé. En 1963, ces mêmes auteurs précisent que la réponse affective déclenchée par la stimulation dépend de l'environnement : peur si l'animal est dans une situation dangereuse, repos et calme si l'animal est dans son habitat habituel.

Les données anatomiques permettent d'éclairer la fonction de cette structure. Le noyau antérieur du thalamus a pour principal afférent le faisceau mamillo-thalamique. Or, le corps mamillaire, qui reçoit des afférences du tronc cérébral et, par le fornix, du rhinencéphale, est intéressé par les phénomènes psychiques complexes tels que la mémoire de fixation : cela a été retrouvé pour le faisceau mamillo-thalamique lui-même (Thomas et coll., 1963). Le noyau antérieur du thalamus projette sur le cingulum (Rose et Woolsey, 1948 ; Jasper, 1949), mais également sur l'hippocampe (Thomas et Otis, 1958). Il s'agirait donc, dans ce dernier maillon du circuit de Papez, d'une des voies de passage entre les centres sous-corticaux, dont nous avons vu l'importance dans la réaction à la douleur, et le cortex. Or, l'effet de sa destruction et de sa stimulation porte essentiellement sur les éléments les plus intégrés des comportements étudiés : la morsure des électrodes dans la douleur, l'équilibre entre les réactions de plaisir et de rage, l'importance de l'environnement dans les états affectifs ; on peut en rapprocher l'action sur la mémoire immédiate des lésions du faisceau mamillo-thalamique.

On est donc amené à supposer que le noyau antérieur du thalamus joue un rôle de vecteur des influx d'origine douloureuse vers le cortex où ils pourront provoquer les réactions les plus adaptées : dans notre cas, la morsure des électrodes, qui nécessite une coordination temporo-spatiale des mouvements de l'animal et la mise en activité de pratiquement tout le corps.

Rôle de la substance réticulée thalamique

Notre exploration du rôle de la réticulée thalamique est trop limitée pour permettre une conclusion générale sur cette structure diffuse et complexe. Morrison et Dempsey (1942 et 1943) ont déjà noté que son influence s'étendait à tout le cortex. Rose et Woolsey (1949) ont montré que les projections, quoique diffuses et généralisées, sont spatialement bien organisées. Jasper (1949) a pu provoquer un arrêt brusque de la réponse de l'animal, accompagné parfois de mouvements évoquant le petit mal épileptique. Magoun (1949), au contraire, provoquait un éveil par un stimulus des noyaux intralaminaires. En fait, le seul résultat certain est que cette substance réticulée contrôle l'activité de toutes les aires corticales ; mais son action est double, tantôt excitatrice, tantôt inhibitrice (Tissot et Mounier, 1958), et cette double potentialité dépendrait plutôt du mode d'activité des neuroness réticulaires que de différences anatomiques (Krupp et Mounier, 1962).

Il est donc intéressant de noter que la lésion de cette structure entraîne, dans notre expérience, une excitation qui accroît le cri et la morsure des électrodes et qui peut aller jusqu'à l'état de rage, tel qu'il est déclenché après un jeûne de morphine chez des rats intoxiqués. Elle apparaît comme un système freinateur de la réaction à la douleur.

Rôle du cortex frontal

Le cortex, dans son ensemble, intervient dans la réaction à un stimulus affectif : Bard et Mountcastle (1948), après avoir enlevé tout le néocortex, notent une placidité avec diminution des réactions de rage. Mais son ablation ne produit pas de modifications majeures : Rothfield et Harman (1954) pensent que le néocortex n'a qu'un effet modéré et indirect sur la rage, de toute façon bien moindre que les formations archéocorticales et les structures rhinencéphaliques. Toutefois, certaines aires corticales ont un rôle plus évident, sans rapport avec leur surface ; elles seraient assez spécialisées dans les comportements affectifs.

Il s'agit essentiellement des lobes frontaux et plus précisément du cortex limbique. Nos lésions comportent la destruction du cortex frontal supérieur et du cortex limbique antérieur supra-callosal. Elles entraînent une diminution durable et importante des réactions les plus intégrées, cri et morsure des électrodes, et une insensibilité à la morphine. Ces données sont comparables à celles de nombreux auteurs. Il semble qu'une des premières composantes de l'affectivité atteinte par les lésions frontales (ablation corticale ou lobotomie) soit la possibilité de garder le souvenir des états affectifs : Lichtenstein (1950) constate que les chiens lobotomisés accusent une perte de l'anxiété conditionnée précédemment acquise. Strer et Smith (1955) obtiennent des résultats comparables chez le rat. La deuxième composante de l'affectivité atteinte dans les lésions frontales semble être l'intégration cohérente de la réaction : un stimulus nociceptif est capable de déclencher une réaction identique, voire même exagérée, en particulier la rage, mais non une réaction adaptée. Les animaux opérés présentent une hypermotricité, une hyperréactivité, mais sont incapables d'un acte simple coordonné et efficace (Maker, 1962 ; French, 1959 ; Gross, 1963). Nos résultats sont conformes à ce deuxième type de modification. Il faut en rapprocher les constatations de Le Beau (1954) : les malades lobotomisés, quoique percevant habituellement leur douleur, cessent de s'en plaindre. La troisième composante de l'affectivité atteinte par les lésions frontales semble être la capacité intellectuelle, la possibilité de synthétiser le comportement déclenché par un stimulus affectif en une réponse adaptée au monde extérieur. L'expérimentation de Stamm (1954) est particulièrement claire : des rattes, après ablation des aires médianes cingulaires, ont un comportement naturel immédiat d'apparence normale ; elles s'occupent de leurs petits. Mais elles sont incapables de construire un nid convenable et de s'adapter à une modification apportée par l'expérimentateur. Bourke (1954) constate que des rats porteurs de lésions frontales rencontrent de grandes difficultés à modifier un apprentissage déjà acquis.

Parmi les aires frontales, ce sont les aires cingulaires qui paraissent les plus importantes. Showers (1959) provoque, par stimulation du gyrus cingulaire, un comportement affectif complexe, moteur et viscéral. Le Beau (1954) pense de même

que le gyrus cingulaire est intéressé dans les troubles psychiques caractériels des épileptiques. Il est, cependant, vraisemblable que ces aires cingulaires sont inégales entre elles : Gjone et Setekleiv (1963), selon l'emplacement de la stimulation, obtiennent un déclenchement ou une inhibition de l'évacuation vésicale. Mc Leray (1961), à propos de comportement plus complexe, arrive à la même conclusion chez le chat.

Le mécanisme d'action de ces aires frontales semble indirect. On sait qu'elles sont en rapport avec de nombreux centres sous-jacents : le noyau antérieur du thalamus, l'hypothalamus, le thalamus (Ogden, 1960), l'hippocampe et le fornix (Rothfield et Harman, 1954 ; Weiss et Fifkova, 1960), l'amygdale et le cortex pyriforme (Bard et Mountcastle). En fait, ces aires frontales sont en relation avec tous les centres effecteurs, ceux que nous avons vu directement capables d'intervenir dans les réactions affectives : fuite, cri, rage, peur, comportement sexuel et comportement alimentaire. Elles sont également en rapport avec le reste du cortex.

On peut donc admettre que le cortex frontal, et plus spécialement le cortex cingulaire, du fait de sa position intermédiaire entre les structures sous-corticales et le néocortex, a pour rôle de replacer un stimulus affectif dans l'ensemble de la situation où est placé l'animal, et de faire apparaître le comportement nerveux le mieux adapté et le plus efficace, ou du moins le plus habituel.

On aurait donc là une des voies essentielles du passage de l'influx affectif du domaine physiologique, où les réponses sont obligatoires et stéréotypées, au domaine psychique, où interviennent les habitudes, les apprentissages, l'environnement de l'animal. Peut-être peut-on parler alors du passage de la douleur à la souffrance.

CHAPITRE V

ETUDE HISTO-CHIMIQUE

Nos études précédentes nous ont amené à supposer que les analgésiques morphiniques agissaient principalement par inhibition du système d'intégration cholinergique diencéphalo-rhinencéphalique. Or, cette hypothèse se trouve en contradiction avec les résultats de certains auteurs, que Jacob (1954) a regroupés et discutés.

Selon certains expérimentateurs, les propriétés analgésiques de la morphine seraient dues à une activation adrénergique. L'amphétamine possède une action analgésique propre, et elle renforce l'action de la morphine (Ivy et col., 1944, a, b). Dans cette hypothèse, on peut supposer à la morphine trois niveaux d'action possible : une action vaso-constrictrice périphérique ; une libération d'adrénaline par les surrénales (Gross et col., 1948) ; enfin, une excitation corticale (Ivy, Lovatte-Evans, 1949).

Nous avons également retrouvé des modifications de la réaction à la douleur après injection d'amphétamine (cf. chapitre II). Mais en réalité, ces observations ne sont nullement en contradiction avec notre hypothèse ; ils s'expliquent très clairement de la façon suivante : on sait que toute excitation du système d'intégration adénergique s'accompagne d'une inhibition relative du système d'intégration cholinergique. L'excitation du système adrénergique par l'amphétamine ne peut donc que renforcer l'action inhibitrice de la morphine sur le système cholinergique.

Mais certaines objections s'opposent plus directement à notre hypothèse. Un assez grand nombre de travaux concluent à une action anti-cholinestérasique de la morphine (Bernheim et Bernheim, 1936) et d'autres analgésiques (Eadie, 1941).

Mais ces résultats appellent un certain nombre de remarques. Certaines mesures portaient sur l'activité cholinestérasique de tissus qui échappent très certainement à l'action analgésique de la morphine (cholinestérase plasmatique, Fromelle, 1951). D'autres s'adressaient bien au tissu cérébral lui-même, mais portaient sur d'importants fragments de cerveau ; or, les structures contenant des cholinestérases ne représentent qu'une petite partie de l'ensemble du tissu cérébral (Koelle, 1954) ; il est donc probable qu'on ne peut pas apprécier des variations aussi fines qu'une activité enzymatique localisée lorsqu'elle est perdue dans un ensemble de cellules dépourvues de cet enzyme, mais en contenant d'autres. Enfin, ces méthodes s'adressant à un tissu cérébral assez fortement lésé par la préparation à la mesure chimique, qui très certainement modifie la structure des synapses. Aussi peut-on contester même un travail aussi précis que celui de Knoll et col. (1951) qui ont cru montrer que des doses analgésiques faibles de morphine et de péthidine exerçaient une action inhibitrice sur l'acétylcholinestérase.

C'est pourquoi nous avons voulu reprendre d'étude de l'activité cholinestérasique et de ses variations sous l'influence des analgésiques morphiniques, en nous adressant aux structures cérébrales qui contiennent cet enzyme de façon spécifique, en utilisant les techniques histo-chimiques.

Nous avons réalisé la plus grande partie de notre travail en étudiant l'action de ces substances in vitro, c'est-à-dire que les coupes de tissu cérébral étaient placées dans des bains de préincubation contenant la substance à étudier. Nous avons mis dans les bains des concentrations de ces substances, exprimées en milligrammes par litre, identiques aux doses, exprimées en milligrammes par kilo de poids, dont on connaît l'action sur le comportement de l'animal, de façon à obtenir des concentrations grossièrement équivalentes à celles qui sont réalisées in vivo. Une partie secondaire de notre travail a porté sur des animaux qui avaient reçu, trente minutes avant d'être sacrifiés, une dose connue des substances à étudier, afin d'obtenir une comparaison plus précise.

Cette expérimentation comportait plusieurs points délicats. Nous ne rappellerons pas la méthode qui a déjà été décrite au premier chapitre. Il semble nécessaire de souligner que le tissu cérébral sur lequel a porté la mesure était bien comparable au

tissu normal : l'animal ne subissant avant d'être sacrifié qu'une très légère anesthésie à l'éther, et aucune anoxie. La fixation par le formol à 10 % pendant une demi-heure n'altère que très peu l'activité enzymatique (Nachlas et Seligman, 1949; Chessick, 1955) ; comme les résultats ne sont que des comparaisons entre les coupes de tissu normal et les coupes traitées par une substance, une légère diminution de l'activité enzymatique ne peut modifier leur signification. L'intensité de la réaction chimique dans les bains nous a paru, dans notre expérience, dépendre essentiellement de la température de ces bains et de la durée de contact avec les coupes. Lorsque ces deux éléments sont rigoureusement fixés, les colorations paraissent relativement stables. Ces précisions semblent autoriser une première conclusion : l'intensité de la coloration est donc bien en relation directe avec l'intensité de l'activité enzymatique dans les structures nerveuses.

Le second point à examiner se rapporte à la spécificité de l'enzyme en jeu. On sait (Chessick, 1954) qu'il existe plusieurs sortes de cholinestérases, dont l'activité varie de façon importante selon le substrat sur lequel on les fait agir. Or, nous n'utilisions pas l'acétylcholine elle-même, mais l'acétyl-thio-choline ; nous risquons donc d'étudier un aspect particulier, non physiologique, de l'activité de l'acétylcholinestérase. Toutefois, cette source d'erreur, bien que probable, semble négligeable (Arvy, 1958).

Il reste enfin à justifier notre méthode de quantification de la coloration des coupes. Malgré les diverses sources d'erreurs dont elle peut être entachée (Walker et Richard, 1959), la mesure histophotométrique est la seule technique permettant actuellement d'apprécier un phénomène chimique au niveau des structures nerveuses aussi fines qu'une partie d'un noyau thalamique. Elle a été d'ailleurs souvent employée pour la mesure des acides nucléiques. Ses limites sont cependant évidentes : elle ne constitue encore qu'une méthode de comparaison entre une coupe témoin et une coupe transformée ; elle ne permet pas un dosage de l'activité enzymatique en valeur absolue, c'est-à-dire exprimée en milligrammes de substrat détruit par minute. Elle pourrait, en principe, permettre de telles évaluations si elle était étalonnée par d'autres méthodes capables de donner ces valeurs absolues : l'autoradiographie,

la microchimie, qui permettent également d'apprécier un phénomène au niveau des structures nerveuses. Elle possède l'avantage considérable d'être facile à reproduire, et relativement simple si l'on dispose d'un appareil optique spécialement conçu dans ce but.

A. — Effet de l'ésérine, de l'atropine et des analgésiques morphiniques sur l'activité acétylcholinestérasique de certaines structures cérébrales

Nous avons choisi d'étudier les modifications par ces substances au niveau de trois structures cholinergiques dont nous avons vu l'importance sur la réaction à la douleur : le noyau amygdalien, le noyau antérieur du thalamus et la substance réticulée thalamique.

Sur nos préparations histologiques coupées à congélation à l'épaisseur de 30 μ, nous mesurons la densité optique d'une surface circulaire de 60 μ de diamètre. La surface ainsi explorée contient environ 7 ou 8 cellules dans le noyau amygdalien, 16 à 20 dans le noyau antérieur du thalamus, et 3 ou 4 grandes cellules et une dizaine de petites dans la réticulée thalamique, ainsi que les fibres qui les entourent. Dans nos résultats, le nombre d'expériences est écrit après la lettre N =, et le nombre de mesures après la lettre n =.

Effet de l'ésérine

On constate (Tableau XXXV, fig. 59) *que l'ésérine diminue la densité optique dans les trois structures étudiées, ainsi que dans le noyau caudé. La densité optique est d'autant plus basse que la concentration d'ésérine est plus forte.* Ces résultats sont très comparables à ceux de Crevier (1956), qui cependant s'adressait à un autre type de cholinestérase : il mesurait l'activité enzymatique par l'hydrolyse de l'acétate de bête-naphtyle, au niveau de la plaque motrice dans les muscles de la langue de rat ; la technique de mesure était également l'histophotométrie. *Mais dans notre expérience apparaît un maximum d'effet qui est atteint par la concentration de* 1 *mg/litre ;* la concentration de 2 mg/kg n'apporte aucun effet supplémentaire. Cette activité cholinestérasique qui résiste à l'action de l'ésérine correspond aux estérases carboxyliques ésérino-résistantes, ou pseudo-cholinestérases, ou aliestérases, de Richter et Croft (1942).

TABLEAU XXXV

Effet de l'ésérine sur l'activité acétylcholinestérasique de certaines structures cérébrales

	Concentration de salicylate d'ésérine en mg/litre			
	0,125	0,5	1	2
Noyau amygdalien	— 58 %	— 65 %	— 79 %	— 78 %
Noyau antérieur du thalamus	— 55 %	— 71 %	— 72 %	— 88 %
Réticulée thalamique	— 61 %	— 73 %	— 70 %	
Noyau caudé			— 72 %	
Signification P =	0,01	0,01	0,01	0,01
Nombre d'expériences N =	3	6	5	3
Nombre de mesures n =	16	20	25	12

Résultats exprimés en variation de la densité optique par rapport à l'état normal.

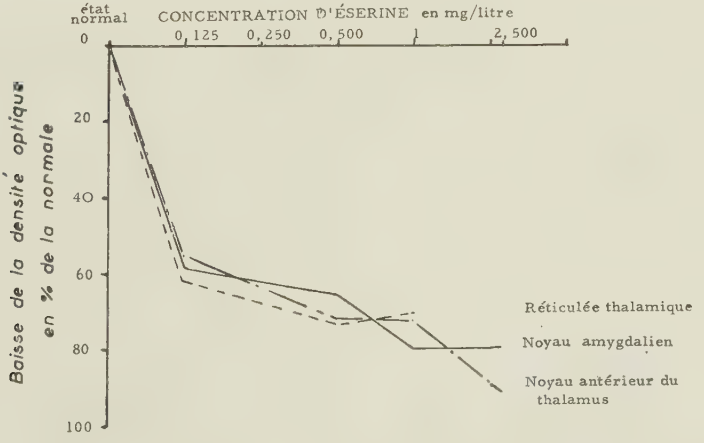


FIG. 59. — Diminution de l'activité acétylcholine-estérasique sous l'influence de concentrations croissantes d'ésérine in vitro.

Gunther (1946) a montré que les vraies cholinestérases, celles qui s'attaquent aux esters de la choline exclusivement, sont totalement inhibées par une concentration d'ésérine de 2 mg/litre (soit 10^{-5} M), ou même par des concentrations inférieures ; cela se rapproche de nos résultats qui montrent une inhibition maxima pour la concentration de 1 mg/litre.

Effet de l'atropine

Aux doses de 10, 25 et 50 mg/litre, on ne constate aucune modification significative. *A la dose de* 100 *mg/litre, on note une augmentation de la densité optique significative.* On peut donc conclure que, dans certaines conditions, l'atropine accroît l'activité cholinestérasique. L'absence d'activité pour les faibles doses, d'ailleurs discutable en raison du nombre relativement peu élevé de nos expériences, peut s'expliquer soit par l'activité anti-atropinique du tissu cérébral du rat, ce qui est connu, soit parce que les concentrations réalisées in vitro sont inférieures à celles réalisées dans ces structures in vivo (Tableau XXXVI). (fixation sélective de cette substance par les cellules nerveuses)

Tableau XXXVI

Effet de l'atropine sur l'activité acétylcholinestérasique de certaines structures cérébrales

	Concentration de sulfate d'atropine en mg/litre			
	10	25	50	100
Noyau amygdalien	0	+ 50 %	+ 20 %	+ 40 %
Noyau antérieur du thalamus	0	+ 10 %	+ 10 %	+ 100 %
Réticulée thalamique	0	0	0	+ 85 %
Moyenne				+ 65 %
Signification P =	NS	NS	NS	0,01
Nombre d'expériences N =	1	1	4	2
Nombre de mesures n =	7	6	32	12

Résultats exprimés en variation de la densité optique par rapport à l'état normal.

Effet de la morphine

La morphine accroît de façon certaine la densité optique dans les trois structures étudiées. L'augmentation est inégale : elle est la plus forte dans le noyau amygdalien, moyenne dans le noyau antérieur du thalamus, et la plus faible dans la réticulée thalabique ; cette différence de sensibilité entre ces formations ne peut s'expliquer par la différence de densité cellulaire, le noyau amygdalien ayant la densité cellulaire la plus faible, et le noyau antérieur du thalamus la densité cellulaire la plus forte. Le mécanisme de cette inégale efficacité de la morphine sur ces structures nous échappe (Tableau XXXVI, fig. 60).

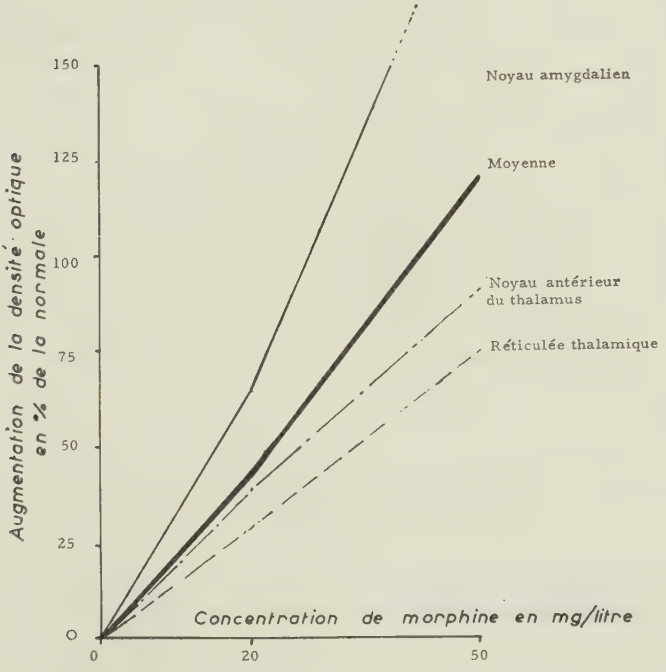


Fig. 60. — Augmentation de l'activité cholinestérasique sous l'influence de la morphine.

TABLEAU XXXVII

Effet de la morphine sur l'activité acétylcholinestérasique de certaines structures cérébrales

	Concentration de morphine en mg/litre	
	20	50
Noyau amygdalien	+ 65 %	+ 250 %
Noyau antérieur du thalamus	+ 39 %	+ 91 %
Réticulée thalamique	+ 29 %	+ 75 %
Moyenne	+ 44 %	+ 121 %
Signification P =	0,01	0,01
Nombre d'expériences N =	3	4
Nombre de mesures n =	28	18

Résultats exprimés en variation de la densité optique par rapport à l'état normal.

Effet de la péthidine

A aucune des doses employées, 20, 50 et 100 mg/litre, nous n'avons pu mettre en évidence une modification statistiquement significative. Toutefois, notre travail repose sur un trop petit nombre d'expériences (N = 5) et de mesures (n = 25) pour être indiscutable.

Effet de la dextromoramide

Aux doses de 1 et 2 mg/litre, les résultats, bien qu'ils indiquent une certaine augmentation, ne sont pas statistiquement significatifs (N = 3 et n = 22). Au contraire, *à la dose de 5 mg/litre, on trouve une augmentation très nette de la densité optique :* + 113 %, significative au seuil P = 0,01 (N = 2, n = 21).

Antagonisme des analgésiques vis-à-vis de l'ésérine

En associant dans les mêmes bains les doses croissantes d'ésérine et un analgésique, on constate que les trois drogues possèdent un antagonisme certain vis-à-vis de l'action anticholinestérasique de l'ésérine. La morphine (Tableau XXXIII) s'oppose complètement à l'action de 0,5 mg/litre d'ésérine ; mais incomplètement lorsque la concentration atteint 1 ou 2,5 mg/litre. La péthidine (Tableau XXXIX) antagonise presque totalement l'action de l'ésérine à la concentration de 0,125 mg/litre, mais incomplètement lorsque la concentration atteint 0,5 ou 1 mg/litre. La dextromoramide (Tableau XL), comme la péthidine, n'antagonise qu'incomplètement l'action de l'ésérine à la concentration de 0,125 mg/litre, et encore moins lorsque la concentration atteint 0,250 et 0,500 mg/litre.

Ces trois substances possèdent donc un pouvoir antagoniste certain vis-à-vis de l'ésérine. Il est encore impossible de déterminer de façon rigoureuse le rapport d'efficacité entre l'ésérine et les analgésiques.

Tableau XXXVIII

Antagonisme de la morphine et de l'ésérine sur l'activité acétylcholine-estérasique

	Concentration de salicylate d'ésérine en mg/litre		
	0,5	1	2,5
Activité normale	100 %	100 %	100 %
Activité sous l'influence de l'ésérine	50 %	27 %	18 %
Activité sous l'influence de l'ésérine et de la morphine	118 %	49 %	80 %
Concentration de morphine employée en mg/litre	20 et 50	20, 20 et 50	50 et 50
Signification P =	0,02 pour l'ensemble des effets de la morphine		
Nombre d'expériences N =	2	3	2
Nombre de mesures n =	12	17	9

Résultats exprimés en densité optique.

TABLEAU XXXIX

Antagonisme de la péthidine et de l'ésérine sur l'activité acétylcholine-estérasique

	Concentration de salicylate d'ésérine en mg/litre		
	0,125	0,5	1
Activité normale	100 %	100 %	100 %
Activité sous l'influence de l'ésérine	32 %	33 %	29 %
Activité sous l'influence de l'ésérine et de la péthidine	95 %	55 %	84 %
Concentration de péthidine employée en mg/litre	20, 50, 100 et 200	50	100
Signification P =	0,01 pour l'ensemble des effets de la péthidine		
Nombre d'expériences N =	2	1	1
Nombre de mesures n =	16	8	7

Résultats exprimés en densité optique.

TABLEAU XL

Antagonisme de la dextromoramide et de l'ésérine sur l'activité acétylcholine-estérasique

	Concentration de salicylate d'ésérine en mg/litre		
	0,125	0,250	2,5
Activité normale	100 %	100 %	100 %
Activité sous l'influence de l'ésérine	37 %	33 %	36 %
Activité sous l'influence de l'ésérine et de la dextromoramide	65 %	45 %	62 %
Concentration de dextromoramide employée en mg/litre	1 et 2	2 et 5	5
Signification P =	0,01 pour l'ensemble des effets de la dextromoramide		
Nombre d'expériences N =	2	2	1
Nombre de mesures n =	11	16	9

Résultats exprimés en densité optique.

B. — Localisation de l'action des analgésiques au niveau de la cellule

Est-il possible de préciser l'action des analgésiques au niveau de la cellule ? En d'autres termes, l'inhibition du système cholinergique est-elle due à une simple diminution du métabolisme cellulaire ou peut-elle être expliquée par un blocage de la transmission synaptique ? L'action inhibitrice de la morphine sur le métabolisme a été déjà décrite ; Takemori (1961) a montré qu'elle déprimait les processus d'oxydation. Mais Siminoff et Saunders (1960) constatent que la morphine ne diminue ni la consommation, ni l'oxydation du glucose,

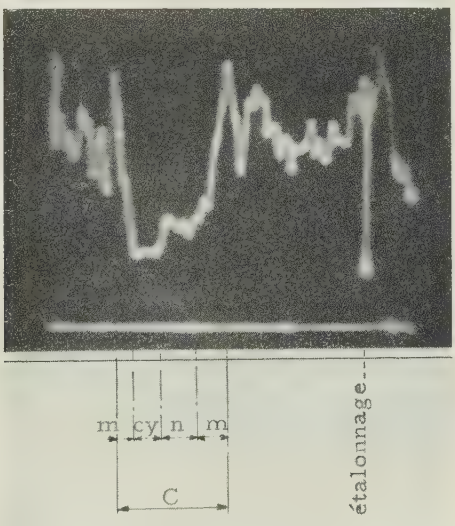


Fig. 61. — *Mesure de l'activité acétylcholinestérasique au niveau d'une cellule de la corne antérieure de la moelle.*

Méthode tomophotométrique : La densité optique augmente brusquement au niveau de la membrane cellulaire, reste constante dans le cytoplasme, diminue au niveau du noyau. On peut donc localiser l'activité cholinestérasique soit au niveau de la membrane, soit dans le cytoplasme près de la membrane.

C = cellule
m = membrane
n = noyau
cy = cytoplasme
Étalonnage D.O = 0,40
D.O de la cellule = 0,46

même à haute dose. Si on doit admettre une action de cet analgésique sur le métabolisme cellulaire, il semble plus vraisemblable qu'il s'agisse d'une déviation du métabolisme plutôt que d'une diminution globale.

L'action des analgésiques sur les cholinestérases rend très probable son intervention au niveau de la synapse. On trouve certes des cholinestérases dans le cytoplasme, où l'on peut penser qu'elles sont synthétisées, mais pratiquement pas dans le noyau ; l'essentiel se trouve au niveau des synapses. Notre technique utilisant le tomophotomètre, qui consiste à mesurer, de façon continue, la densité optique d'une cellule en la déplaçant devant le système de mesure, permet d'obtenir une courbe d'absorption qui atteint d'emblée son maximum lorsque l'axe de mesure atteint la membrane cellulaire ; on ne trouve aucun

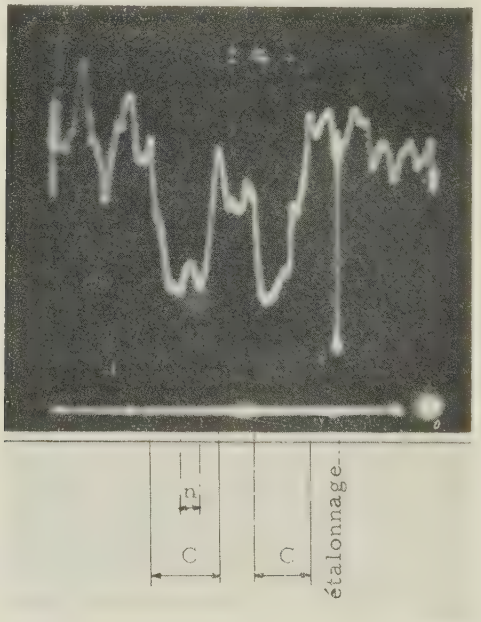


Fig. 62. — *Mesure de l'activité cholinestérasique au niveau de deux cellules voisines dans la corne antérieure de la moelle.*

Dans la cellule gauche la ligne de mesure a traversé le noyau ; dans la cellule de droite elle l'a touché tangentiellement. La densité optique est égale dans les deux cellules.

C = cellule
n = noyau

Etalonnage D.O = 0,40
D.O des cellules = 0,48

accroissement dans le cytoplasme ; le noyau se marque par une nette diminution de la densité optique (fig. 61, 62, 63). *Il semble que l'on puisse en déduire que le noyau ne contient pas ou peu de cholinestérases ; que le cytoplasme en contient une certaine quantité ; mais que l'essentiel de la cholinestérase active est situé au niveau de la membrane cellulaire.* On expliquerait mal autrement le fait que la densité optique est d'emblée maxima dès la membrane cellulaire. Ces résultats sont comparables à ceux de Bonichon (1958) et de Gerebtzoff (1963), qui constatent que l'enzyme apparaît dans le cytoplasme, mais qu'elle est active au niveau de la membrane, et aux conclusions de Giacobini (1959) qui, en employant une technique très fine

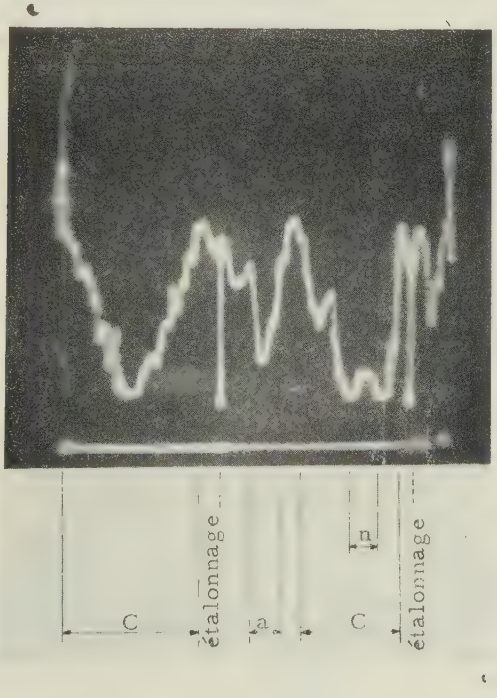


Fig. 63. — *Mesure de l'activité cholinestérasique au niveau de deux cellules voisines dans la corne antérieure de la moelle.*

Dans la cellule de gauche la ligne de mesure n'a pas traversé le noyau ; dans la cellule de droite elle l'a traversé. Entre les deux cellules la ligne de mesure a croisé un axone.

C = cellule
a = axone
D.O des cellules = 0,48
n = noyau
Etalonnage D.O = 0,40

de microdissection, trouve dans les cellules de la corne antérieure de la moelle une concentration élevée de cholinestérase dans le cytoplasme, une concentration légèrement moindre dans l'axone et les dendrites, et une concentration 10 à 100 fois plus faible dans le noyau.

L'action spécifique des analgésiques morphiniques serait d'inhiber le système d'intégration cholinergique en bloquant la transmission synaptique, par un mécanisme comparable à celui de l'atropine. Ce mécanisme est encore discuté ; il peut d'ailleurs être double : ces substances peuvent bloquer la synapse soit en empêchant l'acétylcholine, normalement produite, d'agir dans la transmission de l'influx nerveux, par exemple en se fixant sur les molécules réceptrices qui ne peuvent plus alors recevoir l'acétylcholine, soit en accélérant la destruction du transmetteur chimique, par augmentation de l'activité de l'acétyl-cholinestérase. Nos résultats apportent des arguments en faveur de la seconde hypothèse. Il est possible également que les trois analgésiques ne possèdent pas rigoureusement le même mode d'action sur les synapses cholinergiques, comme le suggèrent certains résultats de l'étude pharmacologique, en particulier les effets d'injections quotidiennes, et de l'étude électroencéphalographique, plus spécialement les modifications des tracés sous l'influence des fortes doses.

C. — Variation de l'activité cholinestérasique à l'intérieur d'une même structure

Dans chacune des trois structures étudiées, nous avons constaté des différences assez importantes entre les différentes parties. Dans le noyau amygdalien, la partie médiane a une densité optique environ double de celle de la partie latérale ; cette constatation, au même titre que l'étude des connexions anatomiques, permet d'expliquer la nette différence d'efficacité que nous avons constatée dans l'intégration des comportements affectifs. Dans le noyau antérieur du thalamus, c'est la partie externe, correspondant au noyau antéro-ventral, qui présente une densité optique égale à 1,5 ou 2 fois celle de la partie interne,

correspondant au noyau antéro-médial. Dans la substance réticulée thalamique, il existe une condensation à la partie externe et supérieure du thalamus, et quelques bandes plus sombres dans la région sous-thalamique.

Il semble que la division de chacune de ces structures en plusieurs noyaux, établis sur des distinctions morphologiques entre les cellules et sur la diversité de leurs connexions, se retrouve quand on examine l'activité fonctionnelle de ces mêmes structures. Ces différences, assez importantes, nous ont obligé à faire nos mesures non seulement dans une structure donnée, mais plus précisément dans une partie déterminée de cette structure.

Ces résultats nous amènent à considérer la spécificité chimique de la transmission synaptique, adrénergique ou cholinergique, dans notre cas, comme relative. On constate que, à l'intérieur d'une même structure, les cellules de certaines zones ont une activité cholinestérasique moindre que celles d'une zone voisine ; il faut donc admettre que ces cellules utilisent, conjointement au médiateur cholinergique, un autre médiateur chimique. Cette ambiguïté est particulièrement nette au niveau de l'hippocampe, où certaines couches synaptiques sont fortement cholinergiques, alors que d'autres ne le sont nullement (Poncelet, 1960). En employant des techniques très différentes, certains auteurs sont parvenu à des conclusions semblables : Desmedt et Schlag (1954) ont trouvé dans le tronc cérébral, et plus précisément dans une région adrénergique, le tegmen, des unités cellulaires sensibles à l'ésérine. Grossman (1964), étudiant les effets de la stimulation directe de l'amygdale par diverses substances sur la consommation d'aliments et d'eau, trouve, pour cette seule structure, des effets identiques avec une substance adrénergique et une substance cholinolytique, et des effets inverses avec une substance adrénolytique et une substance cholinergique. L'amygdale aurait une double sensibilité pharmacologique. *Ces constatations ne suppriment nullement la distinction que nous avons établie entre deux niveaux d'intégration adrénergique et cholinergique ; elles nous permettent seulement de penser que ces niveaux ont un mécanisme synaptique à prédominance adrénergique ou cholinergique, dans les conditions habituelles de fonctionnement.*

CHAPITRE VI

REALISATION D'UNE NOUVELLE METHODE POLYGRAPHIQUE DE MESURE ET D'ANALYSE DE LA REACTION A LA DOULEUR CHEZ LE RAT

L'essentiel de notre travail repose sur la méthode de mesure et d'analyse de la réaction à un stimulus douloureux variable, décrit au premier chapitre de technique. Nous pensons avoir montré que cette méthode permet une étude précise et cohérente du phénomène douloureux. Mais on peut lui faire deux objections principales. La première est une certaine difficulté pour apprécier les différentes composantes dans la réaction qui sont simultanées et ne durent que quelques secondes. Cependant, cette difficulté peut être vaincue par l'entraînement de l'expérimentateur qui est un facteur indispensable au bon rendement de toute technique. La seconde objection est plus fondamentale. Notre mesure repose sur une quantification arbitraire, sur un barème déterminé après l'observation des réactions de nombreux animaux, mais dont on peut voir les limites : l'absence de nuances, l'absence de références. Cette difficulté peut être tournée, comme nous l'avons fait, par l'application constante de ce principe : toujours comparer un animal à lui-même, de telle sorte que les variations enregistrées puissent, à coup sûr, être rapportées aux conditions expérimentales imposées à l'animal. Mais le caractère arbitraire persiste. Une troisième objection pourrait également être opposée à cette méthode : par la durée de la mesure, de 10 à 15 minutes, et par la répétition des stimuli, 30 pour une seule mesure, elle ne permet la répétition des mesures dans le temps qu'à des intervalles de plusieurs jours au moins. Elle ne permet donc pas l'étude ininterrompue de l'effet d'une drogue dans les heures qui suivent son injection.

C'est pour répondre à ces objections que nous avons voulu construire un ensemble de systèmes capables de capter automatiquement les diverses composantes de la réaction et de les enregistrer de façon continue, sans aucune intervention ni aucune appréciation de l'expérimentateur. La réaction est donc entièrement traduite sous forme de courbes et l'expérimentateur n'intervient que pour lire les différentes courbes, après l'expérience, comme pour un électroencéphalogramme. La réaction se traduit donc par un tracé conservable. L'utilisation de ces tracés peut être faite de deux façons : soit la simple comparaison entre le tracé normal et le tracé modifié par un facteur expérimental, soit la mesure et la quantification des deux tracés et leur comparaison statistique.

Disposition générale et techniques

L'animal est placé dans une cage cubique en matière plastique transparente de 55 cm de côté (*), ouverte par 2 volets sur sa face supérieure, pour permettre l'introduction de l'animal. La cage est placée dans une chambre insonore, légèrement éclairée, et dont une paroi est transparente. L'animal est donc visible, mais ne voit pas l'expérimentateur qui est placé dans l'ombre à l'extérieur de la chambre insonore.

Mesure du sursaut.

La face inférieure de la cage est indépendante des faces latérales, et donc mobile. Elle repose sur 9 solénoïdes (haut-parleurs à haute résistance de 15 cm de diamètre), régulièrement répartis et réglés pour que la plaque qui forme la face inférieure repose strictement de la même façon sur les 9 solénoïdes. Lorsque le rat sursaute, le noyau de fer aimanté des haut-parleurs se déplace dans les solénoïdes, ce qui engendre une variation de champ magnétique, donc un courant électrique qui est capté sur l'électroencéphalogramme classique (fig. 64).

(*) Cette dimension est apparue, à l'expérience, trop grande : elle éloigne les cellules photoélectriques de la source lumineuse et rend plus délicat le réglage du faisceau éclairant.

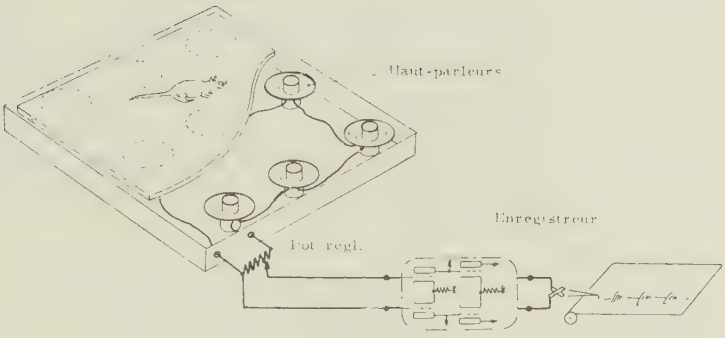


Fig. 64. — *Enregistrement du sursaut.*

Sous la plaque formant la paroi inférieure de la cage, sont placés 9 solénoïdes à grand nombre de spires (haut-parleur à haute résistance), branchés en série. Ils sont placés de telle façon que la plaque repose également sur chacun des solénoïdes. Lorsque le rat sursaute, il enfonce l'aimant dans le solénoïde, créant ainsi une variation de champ magnétique, donc un courant qui est enregistré par l'électroencéphalographe.

La réponse est une série de vibrations rapides. Après étalonnage par chute d'un poids connu d'une hauteur connue, on s'est aperçu que c'est la durée des vibrations plutôt que la grandeur de la première déflexion qui est l'élément le plus fidèle.

On mesure donc, avec ce système, l'accélération que le sursaut du rat imprime à l'appareil. En principe, les variations de poids de l'animal influent sur cette accélération ; en fait, elles sont assez faibles pour être négligeables.

Mesure de la fuite.

La cage, à 5 cm au-dessus de la paroi inférieure, est parcourue par une série de faisceaux lumineux, 7 dans chaque sens, à 8 cm de distance l'un de l'autre. Ils sont émis par des lampes dont le faisceau est concentré sur une cellule photo-résistante, placée sur la paroi opposée. Dans ses déplacements, l'animal coupe les faisceaux. Chacune de ces coupures se traduit par une variation de courant qui est captée par l'électroencéphalographe. Les déplacements dans chacun des deux sens perpendiculaires l'un à l'autre sont enregistrés séparément (fig. 65).

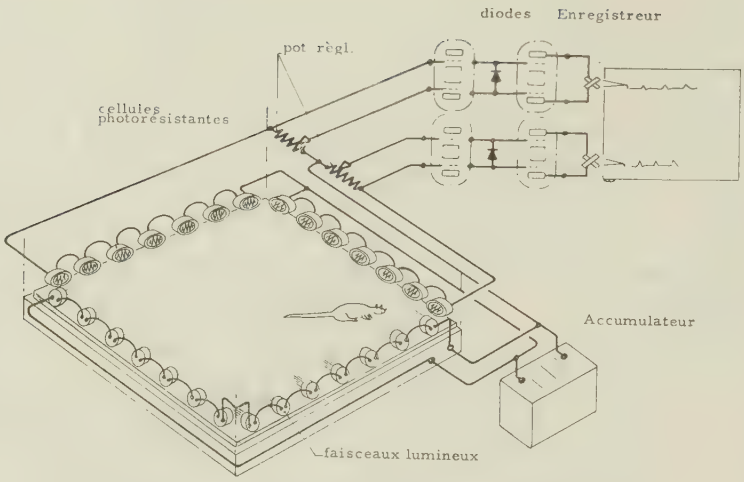


FIG. 65. — *Enregistrement de la fuite.*

Elle est mesurée de façon indépendante dans les deux sens perpendiculaires.

Sur un côté, sont placées des lampes alimentées par une batterie et dont la lumière est concentrée en un faisceau étroit, dirigé vers une cellule photorésistante. Les cellules sont parcourues par un courant fourni par une batterie ; lorsqu'elle passe de l'éclairage à l'obscurité, leur résistance varie de 500.000 à 5.000 Ω ; cette variation de résistance change brusquement l'intensité du courant qui traverse les cellules, et cette variation est enregistrée par l'électroencéphalographe sous forme d'une déflexion.

On mesure donc le nombre des interruptions de faisceaux lumineux, ce qui donne une bonne approximation du déplacement de l'animal ; approximation seulement, car l'animal a assez souvent un trajet oblique dont on pourrait faire, en principe, la correction par un calcul géométrique, mais on préfère en pratique négliger cette correction. Il existe cependant une cause d'erreur : lorsque l'animal ne se déplace que de façon modérée, mais autour d'un faisceau lumineux, par exemple dans un état de rage, il peut provoquer plusieurs signaux pour un faible déplacement.

MESURE DU CRI.

Les sons sont captés par une sonde acoustique placée au centre de la face supérieure. La distance par rapport à la paroi inférieure est assez grande pour que les mouvements du rat en

hauteur soient négligeables. Plus importants sont les déplacements du rat sur la paroi inférieure. Le calcul montre cependant que la différence d'intensité reçue pour le même cri, selon qu'il est émis dans un angle ou un autre, ne varie que de 1 à 1,5. Or, le rat se place exceptionnellement juste au centre et jamais strictement dans un coin. On capte donc bien l'intensité du cri émis par l'animal, à quelques faibles erreurs près (fig. 66).

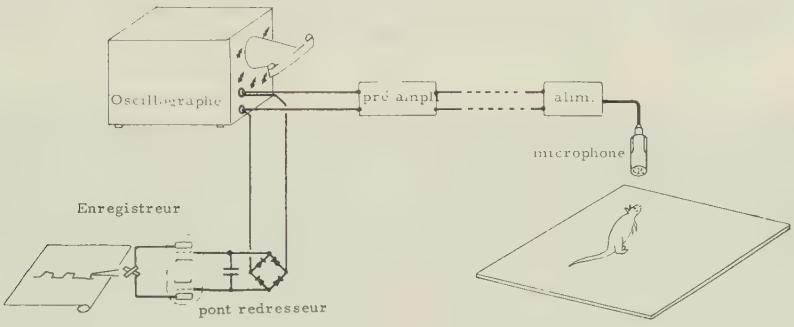


Fig. 66. — *Enregistrement du cri.*

Le cri est décelé par le microphone placé au centre de la face supérieure de la cage. Le microphone produit un courant proportionnel à l'intensité du cri (entre 30 et 30.000 cycles par seconde), qui est amplifié et introduit :

1° dans un oscilloscope, où il dévie verticalement le spot; quand le film de la camera se déplace horizontalement, on enregistre l'intensité du cri en fonction du temps ;

2° dans un pont redresseur, ainsi redressé, sur un condensateur aux bornes duquel on capte l'enveloppe de la courbe, qui est enregistrée par l'électroencéphalographe.

Les vibrations enregistrées et transmises par le microphone sont d'abord amplifiées, et d'une part introduites dans l'électroencéphalographe, après avoir été redressées par un montage en pont à 4 diodes, de façon à n'enregistrer que l'enveloppe de la courbe, et, d'autre part, introduites dans un oscilloscope pour obtenir une courbe précise et fidèle ; l'image oscilloscopique est enregistrée sur film. Or, les résultats nous montrent une excellente correspondance entre l'enveloppe de la courbe enregistrée par l'électroencéphalographe et la courbe filmée sur l'oscilloscope. Donc, à quelques distorsions près, mesurables d'ailleurs, en principe, on peut enregistrer l'intensité du cri sur le tracé formé par l'électroencéphalographe.

Mesure de la morsure des électrodes.

La stimulation douloureuse est portée de la manière suivante :

Les deux fils sortant du stimulateur sont soudés à deux petites plaques placées de chaque côté de la queue du rat. L'ensemble est maintenu en place par une pince en métal qui serre la queue de façon suffisante à éviter tout déplacement, mais assez faible pour que le rat n'en soit pas incommodé. Le stimulus électrique se produit donc entre les deux plaques métalliques, moulées sur les faces latérales de la queue (fig. 67).

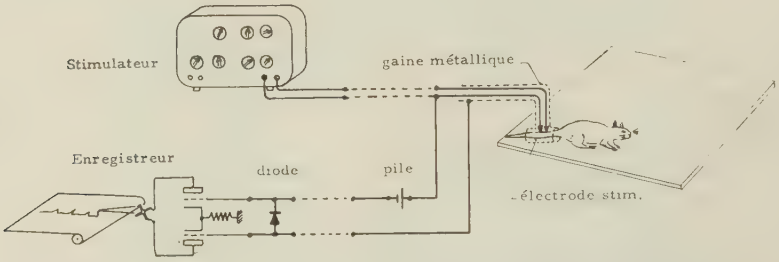


Fig. 67. — *Enregistrement de la morsure des électrodes.*

Une pile crée une différence de potentiel de 4,5 volts entre la gaine et l'une des électrodes excitatrices au contact de la queue. Il existe donc une différence de potentiel entre la gaine et la gueule du rat : lorsqu'il mord les électrodes, l'animal ferme le circuit. Le courant qui passe est enregistré par l'électroencéphalographe.

La pince et la gaine métallique qui entourent les deux fils excitateurs sont soudées entre elles et parfaitement isolées des fils excitateurs et des plaques.

Pour enregistrer la morsure des électrodes, on établit, entre le rat et la gaine des fils, une différence de potentiel de 4,5 volts. Pour cela, on branche le pôle d'une pile sur l'un des deux fils excitateurs, en contact avec le rat, et l'autre pôle sur la gaine métallique entourant les fils. Lorsque le rat veut mordre les électrodes, il mord en fait la gaine métallique ou la pince qui lui est soudée, et de cette façon le circuit est fermé. Comme la résistance à travers le circuit est très élevée, de l'ordre de plusieurs millions d'ohms, l'intensité est très faible, de l'ordre du microampère, donc sans aucune efficacité sur le comportement de l'animal. En revanche, la différence de potentiel est détectée par l'électroencéphalographe. Toute morsure se traduit

donc par une déflexion sur la courbe. On peut donc compter chaque morsure ou, si les morsures sont répétées, leur durée totale.

Une erreur peut cependant se produire, lorsque l'animal, au lieu de mordre, pose ses pattes antérieures sur la pince ou la gaine : le circuit est fermé comme par une morsure, mais en fait la valeur de ce geste est assez semblable à une morsure. Plus gênant est l'artéfact qui se produit si l'animal se couche sur sa queue ; mais habituellement le contact est médiocre et la déflexion faible.

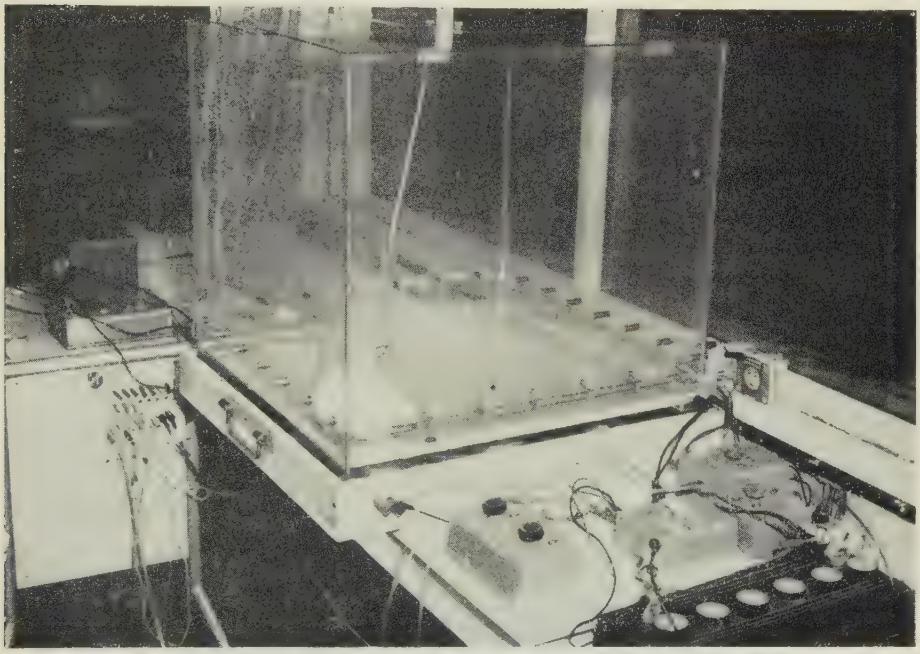


Fig. 68. — *Disposition de la cage et des appareils de mesure.*

L'ensemble est placé à l'intérieur d'une pièce insonorisée dont on aperçoit à droite la paroi transparente.

La cage, aux parois de matière plastique transparente, est placée à hauteur d'observation. On voit les lampes et les cellules photo-résistantes. Le tube vertical blanc, situé au centre de la paroi supérieure, contient le microphone. Sous la paroi inférieure, on aperçoit les haut-parleurs.

En bas et à droite, sont disposés les systèmes de réglage de la sensibilité des cellules et la batterie qui alimente les lampes.

A gauche, est placée la table cathodyne, branchée sur l'électroencéphalographe.

Le rat blanc porte sur la queue les électrodes et leur gaine métallique ; à l'état normal, ces fils sont assez lâches pour permettre une entière liberté de mouvements.

Résultats de cette méthode de mesure automatique

Ils sont encore restreints, car la mise au point de l'ensemble des systèmes de mesure est encore récente. Ils permettent cependant de constater la fidélité de cette méthode et sa précision dans la mise en évidence de l'effet de quelques substances sur la douleur.

Nous avons d'abord voulu reproduire l'expérience de base qui nous a montré la dissociation des quatre réactions par les drogues adrénergique et adrénolytique, cholinergique et cholinolytique. L'expérience a porté sur 12 animaux : 4 rats normaux, et pour chacune des drogues suivantes, 2 rats traités par:

— tartrate d'amphétamine ..... 1,0 mg/kg
— dibénamine ..... 0,6 mg/kg
— salicylate d'ésérine ..... 0,5 mg/kg
— sulfate d'atropine ..... 20,0 mg/kg

Ce sont donc les mêmes doses que celles qu'on avait utilisées lors de l'expérience menée sous la seule observation des réactions de l'animal (voir Chapitre II). Nous appliquons la technique suivante :

Les plaques en contact avec la queue du rat étaient couvertes d'une petite quantité de pâte conductrice habituellement employée pour les électrodes d'électroencéphalographie : la résistance du circuit était de 2.000.000 Ω avec les électrodes seules, et de 200.000 Ω avec les mêmes électrodes, enduites de pâte. Dans notre technique habituelle, les électrodes, noyées dans le sérum physiologique, n'avaient qu'une résistance de 15.000 Ω ; nous utilisions des chocs de 10 m/sec de durée. Pour compenser cette élévation de la résistance, on a augmenté la durée des chocs électriques à 100 m/sec.

Dans la première partie de la mesure, nous recherchons grossièrement le seuil de réaction de l'animal par des chocs de voltage croissant : 25, 50, 75, 100, 125 et 150 volts ; le seuil était habituellement entre 50 et 75 volts. Dans une deuxième partie, on répétait les chocs de 125 volts, isolés, puis groupés en salves de 2 ou 3 chocs, de façon à déclencher des réactions très intenses, où l'action des drogues est facilement mise en évidence. Dans tous les cas, la mesure ne commençait qu'après plusieurs minutes (5 à 10 mn environ) d'enregistrement de l'activité spontanée (fig. 69 et 70).

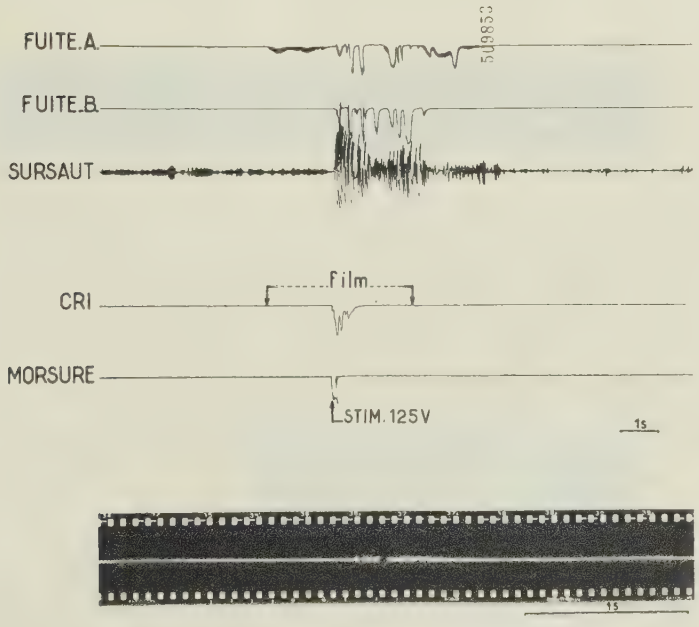


Fig. 69. — *Premier exemple d'enregistrement normal.*

Sur ce tracé, le sursaut est important ,la déflexion enregistrée dure 3 secondes 1/2 ; la fuite est également importante ; on compte 20 déflexions dues à l'interruption d'un faisceau lumineux.

Au contraire, le cri est de faible intensité et de durée brève. On ne note pas de morsure des électrodes.

La réaction à la douleur comporte, dans ce cas, une grande proportion de réactions simples et non affectives.

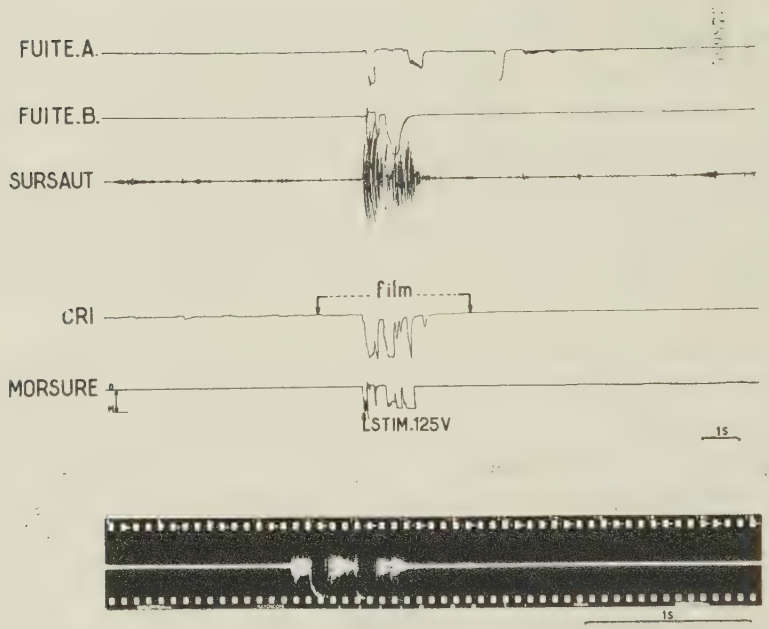


Fig. 70. — *Deuxième exemple d'enregistrement normal.*

Sur ce tracé, le sursaut est réduit, la déflexion ne dure que 1 seconde 4/10 ; la fuite est limitée, on ne compte que 7 déflexions dues à l'interruption d'un faisceau lumineux.

Au contraire, le cri est intense et prolongé (1 seconde et 8/10) ; la morsure des électrodes est répétée et prolongée pendant 1 seconde.

La réaction à la douleur comporte, dans ce cas, une part importante de réactions affectives et coordonnées.

Ces deux exemples d'enregistrements normaux, réalisés sur deux animaux différents, soulignent la nécessité de toujours comparer un animal à lui-même.

Les tracés que nous présentons ci-contre nous montrent de façon très claire la même dissociation du comportement par ces drogues. L'amphétamine et l'atropine ont les mêmes effets : diminution élective du cri et de la morsure des électrodes, augmentation du sursaut et de la fuite. Parallèlement, l'ésérine et la dibénamine ont des effets identiques : diminution du sursaut et de la fuite, augmentation du cri et de la morsure des électrodes (fig. 71, 72, 73 et 74).

Mais nos conditions expérimentales nouvelles déclenchaient assez souvent, à l'état normal, un état de rage facile à enregistrer pendant toute sa durée. L'atropine et l'amphétamine le suppriment totalement, la dibénamine le laisse persister, l'ésérine s'accroît en fréquence et en durée. Cette méthode confirme donc les résultats précédemment obtenus, et en accroissant l'intensité de la réaction, elle permet des mesures plus précises du phénomène douloureux.

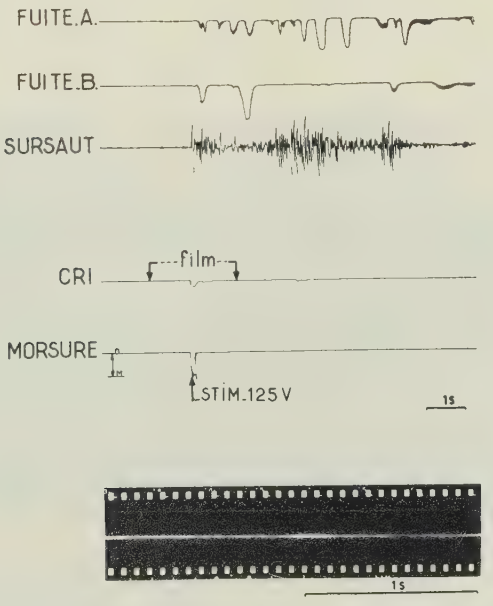


Fig. 71. — *Effet de l'amphétamine* (1 mg/kg).

Tracé enregistré 20 minutes après l'injection.
Le sursaut est prolongé et répété.
La fuite est augmentée, non pas tant en vitesse qu'en durée.
Au contraire, le cri est presque totalement disparu.
La morsure des électrodes est entièrement supprimée.

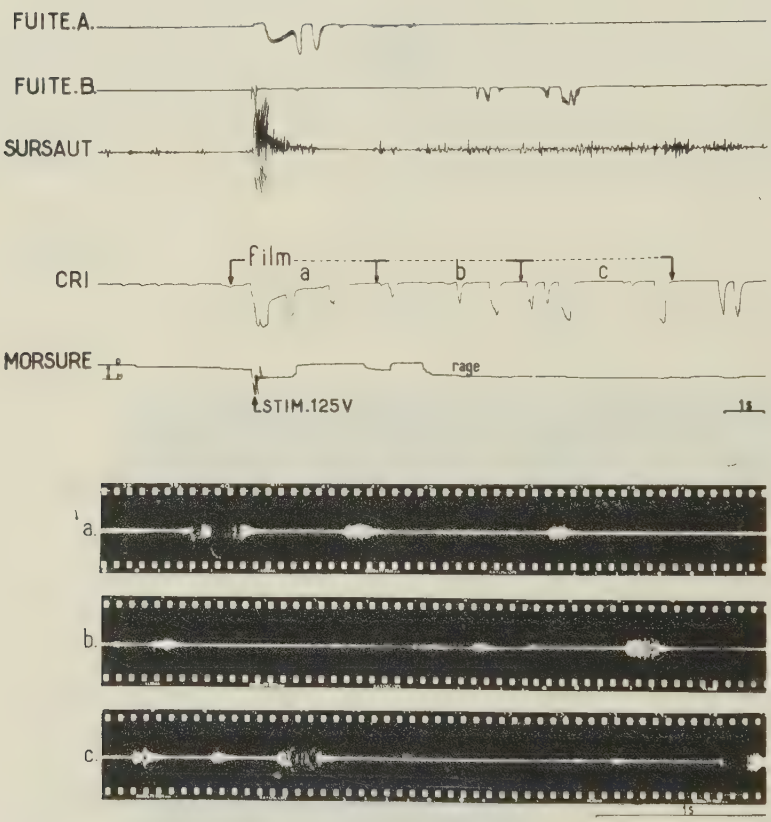


Fig. 72. — *Effet de la dibénamine* (0,6 mg/kg).

Le sursaut et la fuite sont diminués.

Le cri est répété à des intervalles irréguliers. La morsure des électrodes, d'abord simple morsure, devient permanente.

L'ensemble réalise un état de rage, l'animal criant et mordant sans cesse pendant une durée de 1 à 2 minutes.

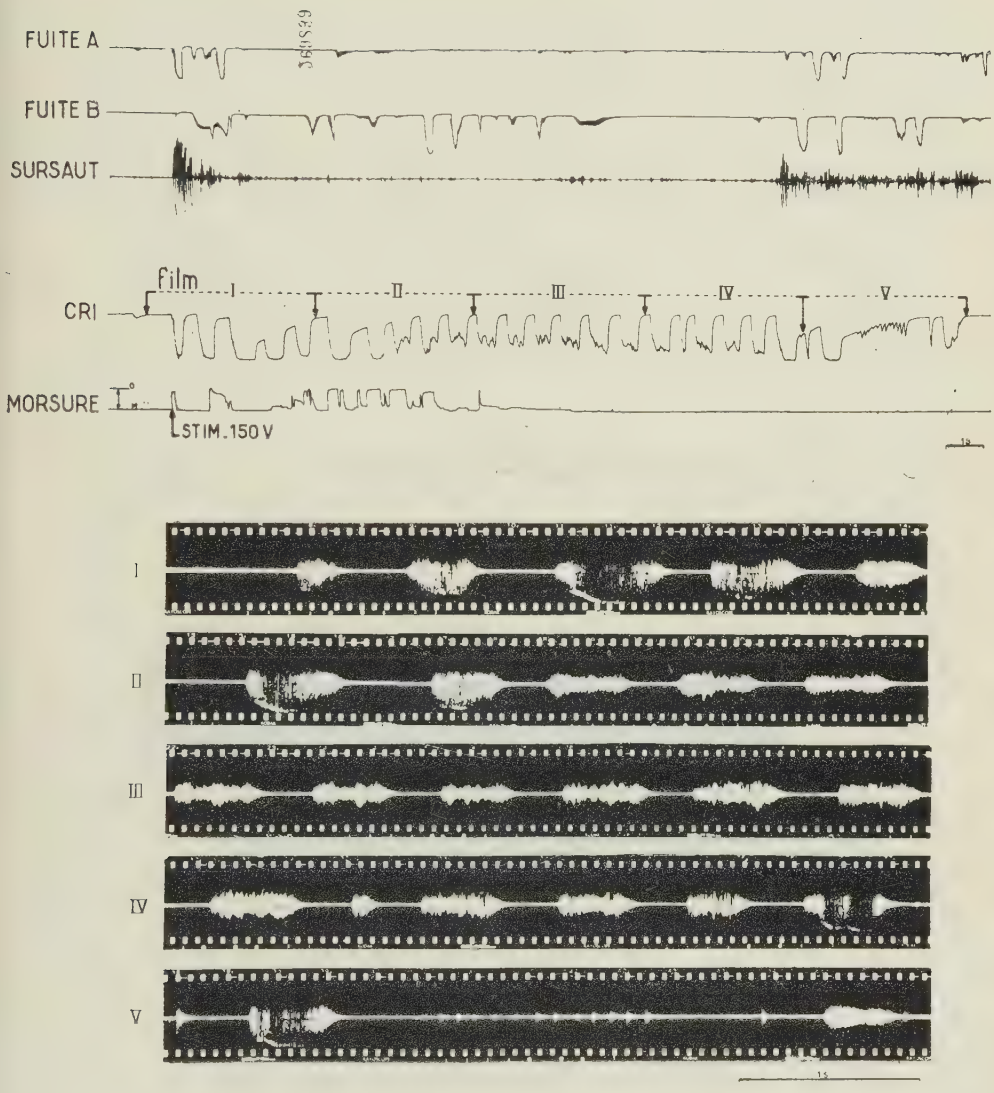


FIG. 73. — *Effet de l'ésérine* (0,5 mg/kg).

Le sursaut est nettement diminuée.

La fuite est ralentie, et ne suit pas immédiatement la stimulation, mais se répartit dans le temps.

Surtout, le cri est intense et répété de façon périodique, persiste très longtemps après la fin de la stimulation.

En même temps, la morsure des électrodes, irrégulière au début, devient permanente.

C'est l'état de rage le plus caractéristique. Il rappelle celui qu'on observe après un jeûne de 24 heures chez un rat intoxiqué chroniquement par la morphine.

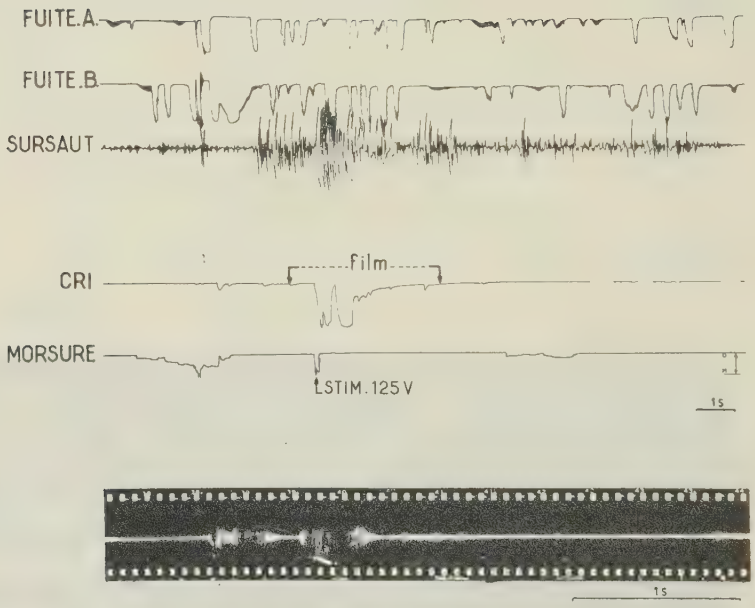


Fig. 74. — *Effet de l'atropine* (20 mg/kg).

L'enregistrement de l'activité spontanée montre une activité motrice importante.

La stimulation provoque un sursaut intense, mais essentiellement une fuite qui persiste longtemps après la stimulation.

Le cri est diminué (Sur cet enregistrement, il paraît assez important ; en fait, par comparaison avec les réactions du rat à l'état normal, on peut affirmer qu'il est nettement moindre).

La morsure des électrodes est supprimée.

Notre seconde étude porte sur la morphine. Nous avons cherché à mettre en évidence l'effet d'une dose forte : 16 mg/kg par voie intrapéritonéale (fig. 75 et 76). Cette méthode permet, de plus, par la répétition des stimulations à des intervalles de 2 à 4 minutes, de constater que la dissociation caractéristique de la morphine se manifeste nettement dès la 10e minute. (C'est d'ailleurs le délai d'apparition des premiers trains d'ondes caractéristiques dans l'hippocampe. Voir 3e Chapitre).

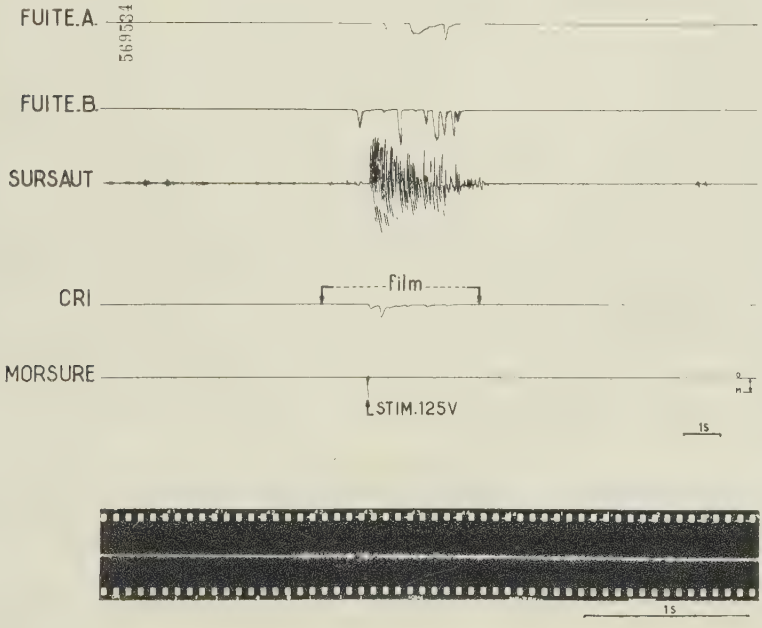


Fig. 75. — *Effet de la morphine* (16 mg/kg).

Le sursaut est nettement augmenté, la fuite n'est pas diminuée.

Au contraire, le cri est réduit et la morsure des électrodes entièrement supprimée.

La morphine agit sur les deux réactions les plus intégrées: le cri, réponse affectée, et la morsure des électrodes, réponse coordonnée et finalisée.

Conclusions.

Cette méthode d'analyse et de mesure automatique de la réaction à la douleur semble donc un instrument sûr, reflétant bien le comportement global de l'animal, qui reste inscrit sur des tracés facilement conservables et donc comparables à ceux

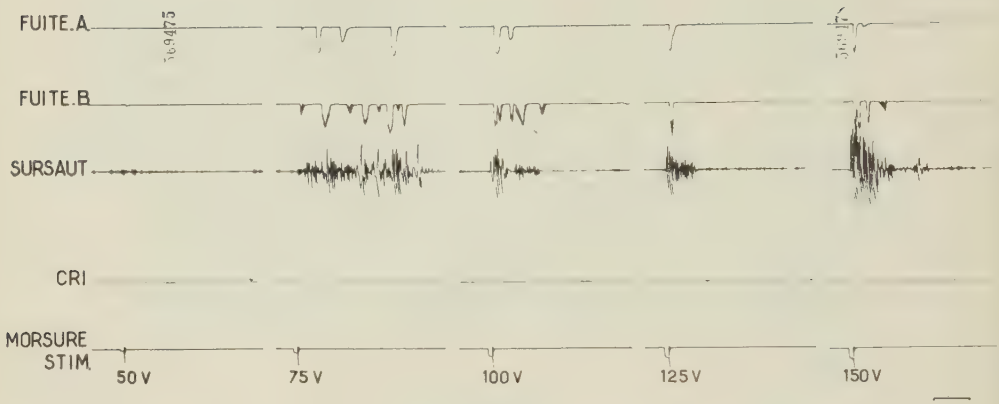


Fig. 76. — *Effet de la morphine* (16 mg/kg) sur les réactions à des stimulations de voltage croissant.

Une stimulation de 50 volts est au-dessous du seuil (dans les conditions expérimentales présentes).

Une stimulation de 75 volts donne une réponse faite de sursaut et de fuite, sans cri ni morsure des électrodes.

Les stimulations de voltage plus élevé n'ont qu'un effet limité : elles accroissent un peu le sursaut, et, pour 150 volts, font apparaître un faible cri.

La morphine a donc une action d'autant plus évidente qu'on s'adresse à des stimulations plus fortes.

pris dans d'autres circonstances expérimentales. Il est possible qu'elle devienne une technique courante à cause de sa relative simplicité.

Même, elle permettrait d'inscrire sur un même tracé, non seulement les réactions de l'animal, mais simultanément les modifications électroencéphalographiques. Or, nous avons vu l'intérêt de l'étude simultanée de l'activité électrique des structures nerveuses et du comportement. C'est peut-être l'intérêt le plus certain de cette méthode.

Enfin il n'est pas sans intérêt de constater qu'on peut analyser et enregistrer un comportement, même aussi complexe et instable en apparence, que la réaction à la douleur, et cela en dehors de toute appréciation subjective d'un expérimentateur.

RESUME ET CONCLUSION

Le but de ce travail a été d'étudier la douleur expérimentale chez l'animal. Il nous est apparu qu'il était indispensable d'envisager le phénomène douloureux dans sa complexité, de tenir compte de l'ensemble des réponses de l'animal à un stimulus nociceptif, c'est-à-dire de considérer la douleur comme un comportement. Nous avons abordé ce comportement par plusieurs méthodes différentes, de façon à mettre en évidence des concordances entre leurs résultats. Nous exposerons d'abord les résultats acquis grâce à ces diverses méthodes ; nous essaierons ensuite d'en dégager une synthèse qui permette de proposer un schéma global du phénomène douloureux chez l'animal.

Analyse des différents niveaux d'intégration

L'étude de la réaction comportementale d'un animal normal à un stimulus douloureux montre qu'il existe quatre types de réponses distinctes et expérimentalement dissociables : 1) une réaction élémentaire et rapide : le sursaut ; 2) une réaction simple : la fuite ; 3) une réaction à teneur affective évidente : le cri ; 4) une réaction coordonnée et finalisée : la morsure des électrodes. A quelques nuances près, la douleur trigéminale donne les mêmes réponses que la douleur cutanée. Enfin, après un stimulus douloureux apparaît une réaction centrale qui accroît la réactivité de l'animal. Nous avons réalisé un ensemble d'appareils conçus pour mesurer et enregistrer simultanément ces quatre réponses comportementales de façon continue, ce qui permet l'observation du comportement douloureux sans intervention ni interprétation de l'expérimentateur.

L'étude pharmacologique permet de distinguer deux types d'analgésique intervenant à différents niveaux d'intégration du système nerveux : un système à prédominance adrénergique, responsable de la vigilance de base et, dans le comportement douloureux, des réactions de sursaut et de fuite (noyau salicylé et imipramine) ; un second, à prédominance cholinergique, responsable essentiellement des réactions de cri et de morsure des électrodes (morphiniques et iminostilbène).

L'étude électroencéphalographique indique que l'éveil réticulaire accompagne les réactions de sursaut et de fuite, et qu'il est insensible aux analgésiques morphiniques, alors que l'éveil hippocampique accompagne les réactions de cri et de morsure des électrodes, et qu'il est spécifiquement sensible aux analgésiques morphiniques.

L'étude neurologique permet de retrouver la même dissociation que l'étude pharmacologique : une lésion réticulaire mésencéphalique diminue la vigilance de base, et plus spécialement les réactions de sursaut et de fuite ; une lésion du noyau amygdalien reproduit les effets des analgésiques morphiniques. Elle apporte en outre quelques précisions : la lésion du noyau antérieur du thalamus et la lésion du cortex frontal supéro-interne diminuent principalement la morsure des électrodes ; la lésion réticulaire thalamique a des effets opposés à ceux de la lésion du noyau amygdalien, mais comparables à ceux du jeûne de morphine chez les animaux intoxiqués chroniquement.

L'étude histochimique apporte la preuve de l'inhibition du système cholinergique par les analgésiques morphiniques, qui accroissent de façon notable l'activité anticholinestérasique au niveau du noyau amygdalien, du noyau antérieur du thalamus et de la réticulée thalamique.

De l'ensemble de ces résultats, on peut donc conclure à l'existence de deux principaux niveaux d'intégration du comportement douloureux. Un premier niveau, responsable de la vigilance de base et donc de l'intensité globale de la réaction de l'animal à un stimulus douloureux, serait représenté par la substance réticulée mésencéphalique; il serait essentiellement adrénergique. Mis en activité par des stimulations douloureuses même faibles, mais également par des stimulations visuelles ou auditives, il est le centre intégrateur des réactions

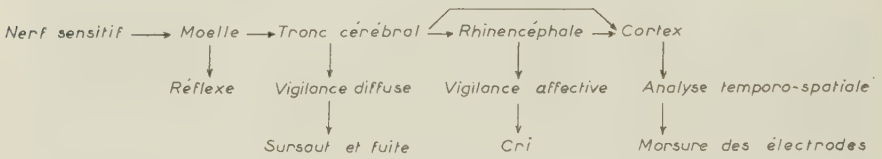
simples et non spécifiques de la douleur que représentent le sursaut et la fuite. Sa mise en activité s'accompagne de l'éveil des centres supérieurs et en particulier du cortex. A son niveau, se manifesteraient les effets essentiels des analgésiques du premier groupe: noyau salicylé et imipramine, qui agiraient en inhibant partiellement ce premier système d'intégration.

Le deuxième niveau, responsable de la vigilance spécialisée, serait situé dans le rhinencéphale; il serait essentiellement cholinergique. Il n'est mis en activité que par des stimulations fortes, capables de déclencher cri et morsure des électrodes ; c'est à ce niveau que s'effectue l'intégration des réactions affectives et spécifiques de la douleur. Sa mise en activité se manifeste par l'éveil hippocampique. C'est sur ce système rhinencéphalique cholinergique que se manifestent les effets essentiels des analgésiques du second groupe : morphine, péthidine et dextromoramide, ainsi que le dérivé de l'imino-stilbène, qui agiraient en inhibant la transmission synaptique. Mais les différentes structures qui le constituent n'ont probablement pas le même rôle dans l'intégration de la douleur ; en particulier, la formation réticulée thalamique diffuse semble avoir plutôt la propriété de modifier la réactivité du cortex et des autres structures rhinencéphaliques.

Il semble inévitable d'envisager, au-dessus de ces deux niveaux principaux mésencéphalique et rhinencéphalique, un niveau cortical. Une lésion corticale supprime, en effet, la réaction la plus coordonnée, et la seule finalisée, qu'est la morsure des électrodes, mais laisse pratiquement intacte la réaction affective qu'est le cri C'est la même dissociation qu'on observe après les lésions corticales frontales chez l'homme. Une lésion du noyau antérieur du thalamus produit les mêmes résultats ; ce niveau ne serait donc pas purement cortical, mais plutôt diencéphalo-cortical. Il réaliserait le passage d'un niveau automatique à un niveau analytique, capable de coordonner l'activité de l'animal pour en faire une réponse finalisée, organisée dans le temps et dans l'espace, et adaptée aux conditions de la stimulation douloureuse : à sa topographie, à sa cause, et à la valeur et l'importance de son environnement extérieur.

Conclusions

L'influx nerveux produit par une stimulation douloureuse traverse un certain nombre de niveaux d'intégration, où il provoque des réponses de complexité croissante :



A chacun de ces niveaux d'intégration, correspond un mode particulier d'analgésie. La lésion ou l'inhibition pharmacologique de la réticulée mésencéphalique diminue la vigilance de base, abaissant par là l'intégration à tous les niveaux. La lésion ou l'inhibition pharmacologique du rhinencéphale diminue la vigilance spécialisée; les stimulations sont toujours perçues et analysées, mais n'entraînent plus de réponse affective. Enfin, la lésion du cortex, ou des liaisons diencéphalo-corticales, diminue l'intégration de la sensation douloureuse dans le schéma temporo-spatial que l'animal a de lui-même et de son entourage.

C'est dans cette perspective que l'on peut situer le problème de la distinction entre douleur et souffrance. Si l'on admet que la douleur est faite de l'ensemble des sensations et des réactions provoquées par un stimulus nociceptif, la souffrance apparaît comme la prise de conscience de ces sensations et de ces réactions. Cette intégration dans le psychisme s'accompagne de l'attribution d'une valeur positive ou négative, bénéfique ou néfaste, par comparaison avec les stimuli internes ou externes que l'organisme reçoit simultanément ou qu'il a reçus antérieurement. Le niveau où s'opère ce passage est évidemment celui qui met en rapport les centres effecturs et les centres analyseurs, c'est-à-dire les voies de passage diencéphalo-rhinencéphaliques vers le cortex. On pourrait alors admettre que la douleur se transforme en souffrance à son arrivée au niveau du cortex.

SUMMARY AND CONCLUSION

The aim of this work is to study experimental pain in animal. We came to the evidence that it was absolutely necessary to take into consideration the whole of the animal's reactions under a noxious stimulus, i.e. to consider pain as a behaviour. We tackle this behaviour by several different methods, so as to show correspondances betwen their results. We shall first show the results obtained through these different methods ; then we shall try to draw a synthesis of them which allows us to set up a global diagram of the pain in animal.

Analysis of the differents levels of integration

The study of the behaviour of an animal under a painful stimulus shows four distinct patterns of responses, which can be experimentally dissociated : 1) an elementary and quick reaction : the start ; 2) a simple reaction : the flight ; 3) a clearly affective reaction : the cry ; 4) a coordinated and purposeful reaction : the biting of the electrodes. But for a few slight differences, the trigeminal pain gives the same responses as the skin pain. Last, after a painful stimulus appears a central excitation which increases the reactivity of the animal. We have realized a combined apparatus conceived in order to measure and record simultaneously these four behavioural responses in a continuous way, which allows the observation of behaviour without the experimenter's intervention or interpretation.

The pharmacological study enables us to distinguish two types of analgesic drugs, occuring at different levels of integration in the nervous system : a predominantly adrenergic system which assumes the fundamental vigilance, and, in pain behaviour, the reactions of start and of flight (acetyl-salicylique

acid and imipramine) ; an other system, predominantly cholonergic, which essentially assumes the specialized vigilance. and, in pain behaviour, the reactions of cry and of the biting of the electrodes. (Morphine-like drugs and iminostilbene).

The electroencephalographic study shows that the reticular arousal comes with the reactions of start an flight, and that is unsensible to morphinic analgesics, whereas the hippocampic arousal goes with the reactions of cry and of biting of the electrodes, and is specifically sensible to the morphinic analgesics.

The neurologic study enables us to find the same dissociation as the pharmacological study : a reticular mesencephalic lesion lessens the fundamental vigilance and more particularly the reactions of start and of flight. A lesion of the amygdala reproduces the effects of the morphinic analgesics. This study contributes moreover to give some informations : the lesion of the anterior nucleus of the thalamus, and the lesion of the supero-interne frontal cortex lessens chiefly the biting of the electrodes ; the reticular thalamic lesion gives results contrary to these produced by the lesion of the amygdala, and similar to those produced by the deprivation of morphin in animals addicted to the drug.

The histochemical study proves the inhibition of the cholinergic system by the morphinic analgesics, which increase the anticholinesterasic activity in the amygdala, the anterior nucleus of thalamus and the reticular thalamic formation.

From all these results, it is possible to conclude that there are two principal levels of integration in the pain behaviour. The first level which assumes the fundamental vigilance and so the intensity of the whole reaction of an animal to a painful stimulus, would be represented by the reticular mesencephalic formation, and would be essentially adrenergic. Roused to activity even by a slight pain stimulations, but equally by visual or auditory stimulus, it is an integrative centre of the simple and non-specific reactions to pain that are start and flight. Its activity is accompanied by the awaking of the upper centres and especially of the cortex. At this level would seen the essential effects of the analgesics of the first group : acetyl-

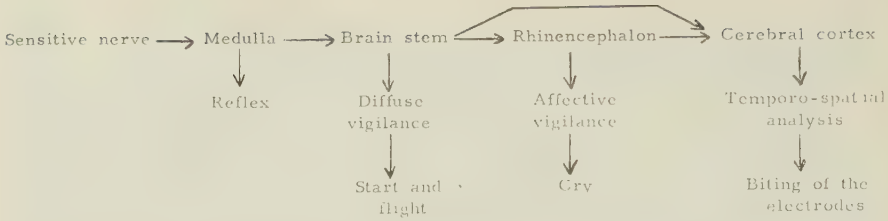
salicylique acid and imipramine, which would work in partially inhibiting this first system of integration.

The second level, which assumes the specialized vigilance, would be situated in the rhinencephalic formations : it would be essentially cholinergic. It is roused to activity only by strong stimulations able to bring about the cry or the biting of the electrodes ; it is at his level that the affective and specific reactions to pain are integrated. Its activity is accompagnied by the hippocampic arousal. It is on this cholinergic rhinencephalic system that the essential effects of the analgesics of the second group appear ; morphin, pethidine and dextromoramide, and also the derivative of iminostilbene ; they would work by inhibiting transmission. But the different structures which constitues this rhinencephalic system, probably do not act in the same way in the integretion of pain ; in particular, the thalamic reticular formation seems rather to be able to modify the reactivity of the cortex and of the other rhinencephalic structures.

It seems we must inevitably admit a cortical level above these two principal mesencephalic and rhinencephalic level. A cortical lesion suppresses the most coordinated reaction and the only one which has finality : the biting of the electrodes, but leaves practically intact the affective reaction : the cry. It is the same dissociation which is seen in man after the cortical frontal lesions. A lesion of the anterior nucleus of the thalamus produces the same results. Therefore this level would not be purely cortical, but rather diencephalo-cortical. It would effect the transference from an automatic level to an analytic level, capable of coordinating the animal activity to make of it a response directed to an aim, organized in time and space, and adapted to the conditions of the painful stimulus : its location, its cause, and the value and importance of its outer surrounding.

Conclusions

The nerve-impulse caused by a pain stimulus flows through a certain number of levels of integration where it causes responses of ever-increasing complexity :



To each of these levels of integration corresponds a particular kind of analgesia. The lesion or pharmacological inhibition of the mesencephalic reticular formation lessens the fundamental vigilance, and so reduces the integration at all levels. The lesion or pharmacological inhibition lessens the specialized vigilance ; the stimulations are still perceived and analyzed but no longer lead to affective responses. Last, the lesion of the cortex or of the diencephalo-cortical connections, lessens the integration of pain sensation in the time and space concept that the animal has of itself and its surrounding.

It is in this perspective that we may view the problem of the distinction betwen pain and " mental suffering ". If we admit that pain is the combined whole of the sensations and reactions provoked by a noxious stimulation, suffering appears to be the conscious awereness of all these sensations and reactions. This integration in the psychological life goes with the attribution of a positive of negative value, beneficial or baneful, as compared with the internal ot external stimuli which the body receives simultaneously, or which it has received before. The level at which this transference is operated is evidently the one which coordinates the effective centres and the analytic ones, i.e. the connections betwen the diencephalon and rhinencephalon to the cortex. So, we could admit that pain is transformed into " mental suffering " on its reaching the level of the cortex.

BIBLIOGRAPHIE

Abood L.C., Ostfeld A. and Biel J.H. — Structure-activity relationship of 3-piperidyl benzilate with psychogenic properties. *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1959, *120*, 186-200.

Alajouanine T. — La douleur et les douleurs. Masson, Paris, 1958.

Anderson F.D. et Berry C.M. — Degeneration studies of long ascending systems in the cat brain stem. *J. Comp. Neurol.*, 1959, 111, 195-230.

Arvy L. — Les techniques actuelles d'histoenzymologie. *Biologie médicale*, volumes 46 et 47, 1957 et 1958, Paris.

Bacq et coll. — Pharmacodynamie biochimique. Masson, éditeurs, Paris, 1955, p. 653.

Bard P. and Mountcastle V.B. — Some forebain mechanism involved in expression of rage with special references to suppression of angry behavior. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1948, 27, 362-402.

Beecher H.K. — The measurement of pain. *Pharmacol. Rev.*, *9*, 59-209, 1957.

Beecher H.K. — Measurement of subjective responses. *Oxford University Press*, New-York, 1959, 494 p.

Benetato G., Tomas L., Grosu L., Bubuianu E., Stefanesco E. et Uluitum. — Recherches sur les mécanismes de fonctionnement et la signification physiologique des systèmes de transmissions chimiques au niveau des centres végétatifs supérieurs. *J. Physiol.*, 1961, *53*, 603-620.

Benjamin F.B. et Ivy A.C. — Electroencephalographic changes associated with painful and non-painful peripheral stimulation. *Proc. Sc. Exp. Biol. & Med.*, 1949, 72, 420-421.

Bernheim F. and Bernheim M.L.C. — Action of drugs on the cholinesterases of the brain. *J. Pharmacol. and Expt. Therap.*, 1936, *57*, 427-436.

Blom S. — Trigeminal neuralgia : its treatment with a new anticonvulsivant drug G 32.883. *Lancet*, 1962, *1*, 839-840.

Blozovski M. et Jacob J. — Action de la morphine sur le comportement de souris entraînées à parcourir un labyrinthe élevé. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1960, 124, pp. 422-435.

Boissier J.-R. — La morphine est-elle un tranquillisant ? *Thérapie*, 1962, *17*.

Bonduelle M. et Bouygues P. (a). — Note préliminaire du traitement de la névralgie du trijumeau (tic douloureux) par le G 32.883. III[e] Congrès du Collège international de Neuro-psycho-pharmacologie, Munich, 1962, sous presse.

Bonduelle M., Bouygues P., Sallou Cl. et Chemaly R. (b). — Bilan de l'expérimentation clinique de l'anti-épileptique G 32.883 (5 carbamoyl-5-H-dibenzo [b.f. azépine]). Résultats de 89 observations. III[e] Congrès du Collège international de Neuro-psycho-pharmacologie, Munich, 1962, sous presse.

Bonduelle M., Houdart R. et Bouygues P. — Traitement de la névralgie du trijumeau par un dérivé de l'iminostilbène, le G 32.883. *Revue Neurologique,* Paris, 1963, *108,* 61-65.

Bourel M. et Sabouraud O. — Tofranil et douleur. *Sem. thér.,* 1962, 38, 7, 643-645.

Bonichon A. — L'acétylcholinestérase dans la cellule et la fibre nerveuse au cours de son développement. 1. Différenciation biochimique précoce du neuroblaste. *Ann. Histochimie,* 1958, *3,* 85-93.

Bourke W.T. — The effect of frontal lobe damage upon habit reversal in the white rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.,* 1954, *47,* 277-282.

Bouvet P., Bertrand I., Gayet-Hallion Th. et Dorme N. — Etude pharmacologique du salicylate de choline. Comparaison avec l'acide acétyl-salicylique. 1. Toxicité. Taux sanguin après ingestion. *Ann. Pharm. Françaises,* 1963, *21,* 37-45.

Bradley P.B. et Nicholson A.N. — The effects of drugs on the electrical activity of the hippocampus. *Physiologie de l'hippocampe,* CNRS, éditeur, Paris, 1962, 512 pages, pp. 445-471.

Brady J.V. et Nauta W.J.H. — Subcortical mechanisms in emotional behavior : affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.,* 1953, *46,* 339-346.

Bremer F. et Chatonnet J. — Acétylcholine et cortex cérébral. *Arch. Int. Physiol.,* 1949, *57,* 106-109.

Brown S. and Schafer E.A. — An investigation into the function of the occipital and temporal lobe of the Monkey's brain. *Philos. Tr. Roy. Soc.,* London, 1880, *179 B,* 303-327.

Brücke P. — Recherches électro-encéphalographiques sur les réactions pharmacologiques du paléencéphale. *Actualités Pharmacologiques,* 1960, *13,* Masson, Paris, pp. 51-61.

Bures J., Buresova O., Weiss T., Fifkova E. et Bohdanecky Z. — Experimental study of the role if hippocampus in conditioning and memory functions. In *Physiologie de l'hippocampe,* C.N.R.S., éditeur, Paris, 1962, pp. 241-256.

Cahen R.L. et Wikler A. — Effect of morphine on cortical electrical activity of the rat. *Yale J. Biol. and Med.,* 1944, *16,* 240-243.

Campbell B.A. and Teghtsoonian R. — Electrical and behavioral effects of differents types of shock stimuli on the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.,* 1958, *51,* 185-192.

Cardo B. — Rapports entre le niveau de vigilance et le conditionnement chez l'animal. Etude pharmacologique et neurologique. *J. Physiol.* (Paris), 1961, *53,* 1-212.

Carter C.B. and David N.A. — Modification of analgetic tolerance to Phenazocine (Prinadol) by phenotiazines in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.,* 1960, *2,* 564-573.

Charpentier J. — Sur une nouvelle méthode psychophysiologique de mesure quantitative des réactions douloureuses chez le rat. *C.R. Soc. Biol.,* 1961, *150,* p. 727-731.

Charpentier J. — Variations des réponses à la douleur des rats traités par différentes substances de type adrénergique et cholinergique. *C.R. Soc. Biol.*, 1961, *150*, p. 1.490, 1.494.

Charpentier J. — Analyse de l'action analgésique de la morphine chez le rat par une nouvelle méthode quantitative. *C.R. Acad. Sciences*, 1962, *255*, p. 2.285, 2.287.

Charpentier J. — Recherche sur le mécanisme d'action de certains analgésiques centraux (Morphine, Péthidine et Dextromoramide). *Psychopharmacologia*, 1964, *5*, p. 182, 197.

Chessick. — *J. Histochem. Cystochem.*, 1954, 2, 258-273.

Cossa P., Paoli F. et Darcourt G. — Note préliminaire sur l'action de l'imipramine dans les états douloureux. *Revue Neurologique*, 1960, *102*, 503-504.

Crepax F. et Fadiga E. — Osservazioni elletrografiche concernenti il meccanismo della predisposizione alla epilepsia riflessa. *Arch. Sci. Biol.* (Bologna), 1960, *44*, 385-409.

Crevier M. et Belanger L.F. — *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1950, 34, 869-81.

De Groot J. — The rat forebian in stereotaxic coordinates. *Akad. Weten. Natuur-Kunde*, 1959, *52*, 1-40.

De Groot J. — The rat hypothalamus in stercotaxic coordinates. *J. Comp. Neurol.*, 1959, *113*, 389-400.

Dengler H.J., Spegel H.E. and Titus E. — Effects of drugs on uptake of isotopic Norepinephrine by cat tissues. *Nature*, 1961, *191*, 816-817.

Desmedt J.E. et Schlag. — Mise en évidence d'éléments cholinergiques dans la formation réticulée mésencéphalique. *J. Physiol.* (Paris), 1954, *49*, 136-138.

Domenjoz R. et Theobald W. — La Pharmacologie du Tofranil, hydrochlorure de N-(diméthylaminopropyle)-iminodibenzyle. *Arch. Int. Pharmacol. et Thérap.*, 1959, *120*, III-IV.

Eadie G.S. — The inhibition of cholinesterase by morphine in vitro. *J. Biol. Chem.*, 1941, *138*, 597-602.

Eccles J.C. — The physiology of synapses. Springer-Verlag, Heidelberg, 1964.

Eddy N.B., Halbach H. and Braenden O. — Synthetic substances with morphine-like effects relationship between analgesic action and addition liability with a discussion of the chemical structure of addition producing substances. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1956, *14*, 353-402.

Eddy N.B. — Synthetic substances with morphine-like effect : clinical experience, potency, side effects, addition liability. *Bull. Org. Mond. Santé*, 1957, *17*, 569-863.

Egger M.D. et Flynn J.P. — Effects of electrical stimulation of the amygdala on hypothalamically elicited attack behavior in cats. *J. Neuro-physiol.*, 1963, *26*, 705-720.

Elkes J., Elkes M.B. and Bradley P.B. — The effect of some drugs on the electrical, activity of the brain and on behavior. *J. Mental Sci.*, 1954, *100*, 125-128.

Ercoli N. and Lewis M.W. — Studies on analgesics. I. The time-action curves of morphine, codeine, dilandil and demerol by various methods of administration. — II. Analgesic activity of acetylsalicylic acid and aminopyrine. *J. Pharmacol.*, 1945, *84*, 301-317.

Ernst A.M., Van Andel H. and Charbon J.H. — Beruht die experimentelle Katatonie durch Tryptamin auf einer Verdrängung des 5-Hydroxytryptamin. *Psychopharmacologia*, 1961, *2*, 425-435.

Fleury C.-F. — Pharmacodynamie critique et expérimentale de la morphine. Action analgésique et association à des substances d'effet neuro-végétatif. *Arch. des Sciences*, Genève, 1960, *13*, 261-309, 348 références.

Forbes T.W. and Bernstein A.L. — The standardization of 60 cycles electrical shock for practical use in psychological application. *J. Gen. Psychol.*, 1935, *12*, 436.

Foorbes T.W., Muenzinger K.F. and Wendt G.R. — Report of round table on use of electric shock. *Psychol. Bull.*, 1935, *32*, 185-196.

French J.D., Amerongen F.K. Von and Magoun M.W. — An activating system in brain stem of Monkey. *Arch. Neurol. Psychiatr.* (Chicago), 1952, *68*, 577-590.

French G.M. — A deficit associated with hypermotility in Monkeys with lesions of the dorsal lateral frontal granular cortex. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1959, *52*, 25-28.

French J.D. — The reticular formation. *Neurophysiology II.* American Physiological Society, Washington, 1960, pp. 1281-1305 (286 références).

Friedlander W.J. — Demerol as an EEG « activating » agent. *EEG. Chir. Neurophysiol.*, 1960, *12*, 914-915.

Fromm G.H. and Landgren S. — Effects of diphenylhydantoin on single cells in the spinal trigeminal nucleus. *Neurology*, 1962, *12*, 302.

Frommel E. — Les relations des alcaloïdes de l'opium avec la cholinergie. *Actualités pharmacologiques*, 3e série, 1954, Masson, Paris, pp. 157-181.

Garrison M. — Affectivity in selective partial ablation of the frontal lobe cortex. Paul B. Hoeber, 1949, New-York, pp. 264-282.

Gastaut. — Corrélations entre le système nerveux végétatif et le système de la vie de relation dans le rhinencéphale. *J. Physiol.* (Paris), 1952, *44*, 431-470.

Gerebtzoff M.A. — Les cholinestérases dans le système nerveux central. *Ann. Histochim.*, 1963, *8*, 187-194.

Giacobini E. — The distribution and localization of cholinesterases in nerve cells. *Acta Physiol. Scand.*, 1959, *45*, Suppl. 156.

Gjone R. and Setekleiv J. — Excitatory and inhibitory bladder responses to stimulation of the cerebral cortex in the cat. *Acta Physiol. Scand.*, 1963, *59*, 337-348.

Gloor P. — Amygdala. In *Neurophysiology II.* Am. Physiol. Ass., 1960, Washington, pp. 1395-1420, 256 références.

Glick D. — Quantitative microchemical techniques of histo and cytochemistry. The Cell, vol. 1, Academic Press. London, 1959, pp. 139-160.

Goetzl F.R. — The experimental evidence for analgesic properties of antipyretic drugs. *Permanente Fdn Med. Bull.*, 1946, *4*, 49-63.

Goetzl F.R., Burrill D.Y. and Ivy A.C. — Observations on the analgesic effect of morphine during continued daily administration of small and uniform doses to dogs. *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, 1944, *82*, 110-119.

Goldstein L. et Aldunate J. — Quantitative electroencephalographic studies on the effects of morphine, and nalorphine on rabbit brain. *J. Pharmacol.*, 1960, *130*, 204-211.

Green A.F. — Comparative effects of analgesics on pain threshold respiratory, frequency and gastro-intestinal prepulsion. *Brit. J. Pharmacol.*, 1959, *14*, 26-34.

Green J.D. and Arduini A. — Hippocampal electrical activity in arousal. *J. Neurophysiol.*, 1954, *17*, 533-537.

Green J.D., Clemente C.D. and De Groot J. — Rhinencephalic lesions and behavior in cats, an analysis of the Klüner-Bucy syndrome with particular reference to normal and abnormal sexual behavior. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1957, *108*, 505-545.

Gross C.G. — Locomotor activity following lateral frontal lesions in rhesus Monkeys. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1963, *56*, 232-236.

Gross E.G., Holland H., Carter H.R. and Christensen E.M. — The role of epinephrine in analgesia. *Anesthesiology*, 1948, *9*, 459-471.

Grossman S.P. — Behavioral effects of chemical stimulation of the ventral amygdala. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1964, *57*, 29-36.

Gunne L.M. — Catecholamines and 5-hydroxytriptamine in morphine tolerance and withdrawal. *Acta Physiol. Scand.*, 1963, *58*, suppl. 204.

Gunter J.M. — *Nature*, 1946, 157, 369.

Guzman C.F. et Del Pozo E.C. — Jump reflex in hypothalamic cats. *J. Neurophysiol.*, 1953, *16*, 376-380.

Haugen F.P. and Livingston W.K. — Experiences with the Hardy-Wolff-Goodell dolorimeter. *Anesthesiology*, 1953, *14*, 109-116.

Harrison I.B. and Bigelow N.H. — Quantitative studies of visceral pain produced by the contraction of ischemic muscle. *Proc. Ass. Res. nerv. Dis.*, 1943, *23*, 154-165.

Henry Ford Hospital Symposium. — Reticular formation of the brain. Little, Brown & Co, Boston, 1958.

Hertz A. (a). — Ueber die Beeinflussung zentral dämpfender und erregender Morphinwirkungen durch Anticholinergica, Nicotinolytica und Antihistaminica an der Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1961, 241, 236-253.

Herz A. (b). — Relationship between antiarecolin activity and potentiation of the pseudonarcotic action of morphine by atropine substitutes. First international pharmacological Meeting, Stockholm, 22-25 août 1961.

Herz A. et Yacoub F. — Hemmung nociceptiver und bedingter Reaktionen durch Cholinomimetica im Vergleich mit der Wirkung anderer Zentral angreifender Substanzen. *Psychopharmacologia*, 1964, *5*, p. 115-125.

Hill H.E., Flanary H.G., Kornetsky C.H. and Wickler A. — Relationship of electrically induced pain to the amperage and tye wattay of shock stimulus. *J. Clin. Invest.*, 1952, *31*, 464-472.

Hilton S.M. et Zbrozyna A.W. Amygdaloïd region for defence reactions and its efferent pathway to the brain stem. *J. Physiol.* (London), 1963, *165*, 160-173.

Himwich W.A., Costa E. and Himwich M.E. — Brain Serotonin in relation to imipramine interaction with a monoamin oxidase inhibiter. *Neuro Psychopharmacology*, 1961, vol. 2, pp. 485-489.

Hunsperger R.W. — Comportements affectifs provoqués par la stimulation électrique du tronc cérébral et du cerveau antérieur. *J. Physiol.* (Paris), 1963, *55*, 45-97.

Ingram W.R., Knott J.R. and Chiles W.D. — Behavioral and electrocortical effects of diencephalic stimulation in unanesthesied, unrestrained cats. XIX International Physiological Congress abstracts, 487-488.

Ivy A.C., Goetzl F.R. and Burrill D.Y. — Morphine dextroamphetamine analgesia. The analgesic effect of morphine sulfate alone and in combination with dextroamphetamine sulfate in normal human subjects. *War Med.*, 1944, *6*, 67-71.

Ivy A.C., Goetzl F.R., Harris S.C. and Burrill D.Y. — The analgesic effect of intracranial and intrevenous injection of epineprhine in dogs and of subcuteneous injection in man. *Quart. Bull. Northw. Univ. Med. Sch.*, 1944, *18*, 298-306.

Jackson T.A. and Riess B.F. — Electric shock with different size electrode. *J. Genet. Psych.*, 1934, *45*, 262-266.

Jacob J. — L'action analgésique de la morphine. Sa détermination expérimentale et son analyse pharmacologique. *Actualités pharmacologiques*, 7e série, Masson, Paris, 1954, 129-171, 212 références.

Jacob J. — Action analgésique et effet psychotrope de la morphine. Thérapie, 1962, *17*, 505-536.

Jacob J. et Blozovski M. — Influence de la température et de la réexposition sur le comportement de la souris exposée à un stimulus thermo-algésique. *C.R. Acad. Sciences*, 1957, *245*, pp. 1952-1954.

Jacob J. — Actions de divers analgésiques sur le comportement de souris exposées à un stimulus thermo-algésique. I. Technique rapide de sélection et de caractérisation. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1959, *122*, 287-300.

Janssen P.A.J. and Jageneau A. — A new series of patent analgesics : Dextro 2/2 Diphenyl 3 Methyl 4 Morpholino Butyrylpyrrolidine and related amines. 1. Chemical structure and pharmacological activity. *J. Pharmac. Pharmacology*, 1957, *9*, 381-400.

Janssen P.A.J. — The pharmacology of a new patent analgesic R 951.2 (N (4 carbetoxy-4-phenyl) piperidino) propriophenone HCl. *Acta physiol. Pharmacol. Neerlandica*, 1958, *7*, 373-402.

Janssen P.A.J. — A new series of patent analgesics : Part II. Comparative analgesic activity, acute toxicity and tolerance development in rats for R 875, Morphine, Pethidine and Methodone. *J. Pharmacy and Pharmacology*, 1958, *10*, 14-21.

Janssen P.A. — Synthetic analgesics. Pergamon Press, Oxford, London, New-York, Paris, 1960. 543 références.

Janssen P.A.J., Jageneau A.H.M., Demoen P.J.A., Van de Westering H.C., De Cannière J.H.M., De Raeymaekers A.H.M., Wouters M.S.J., Sanczwik S. and Hermans B.K.F. — Compounds related to pethidine. III. Basic Ketones derived from Norpethidine. *J. of Med. and Pharmaceutical Chemistry*, 1960, *2*, 271-280.

Janssen P.A.J. — Pirinitramide (R 3365), a potent analgesic with unusual chemical structure. *J. Pharmacy and Pharmacol.*, 1961, *13*, 513-530.

Jasper H. — Diffuse projections systems : the integrative action of the thalamic reticular system. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1949, *1*, 405-420.

Johannesson T. and Long J.P. — Acetylcholine in the brain of morphine tolerant and non-tolerant rats. *Acta Pharmacol. and Toxicol.*, 1964, *21*, 192-196.

Karli P. et Vergnes M. — Rôle du rhinencéphale dans le contrôle du comportement d'agression interspécifique Rat-Souris. *J. Physiol.* (Paris), 1963, *55*, 272-273.

Keele K.D. — Anatomies of pain. Charles C. Thomas, Springfield, 1957.

Klüver H. et Bucy P.C. — Preliminary analysis of functions of the temporal lobe in Monkeys. *Arch. Neur. and Psychiat.*, Chicago, 1932, *42*, 979-1000.

Koelle G.B. and Friedenwald J.S. — A histochemical method for localizating cholinesterase activity. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1949, *70*, 617-622.

Koelle G.B. — The histochemical differentiation of types of cholinesterases and their localization tissues of rat. *J. Pharmacol. and Exptl. Therap.*, 1950, *100*, 158-179.

Koelle G.B. — The elimination of enzymatic diffusion artifacts in the histochemical localization of cholinesterases and a survey of their cellular distribution. *J. Pharmacol. and Exptl. Therap.*, 1951, *103*, 153-171.

Koelle G.B. — The elimination of enzymatic diffusion artifacts in the histochemical localization of cholinesterases and a survey of their cellular distribution. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1951, *10*, 153-171.

Koella W.P. and Gellhorn. — The influence of diencephalic lesions upon the action of nociceptive impulses and hypercapnia on the electrical activity of the cat's brain. *J. Comp. Neurol.*, 1954, *100*, 243-255.

Kornetsky C. — Effects of anxiety and morphine on the anticipation and perception of painful radiant thermal stimuli. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954, *47*, 130-132.

Knoll J., Komlos E. et Porszasz J. — *Acta Physiol. Acad. Sc. Hung.*, 1951, *2*, 479-491.

Krieg W.J.S. — Connections of the cerebral cortex. I. The albino rat. A topography of the cortical areas. *J. Comp. Neur.*, 1949, *84*, 221-276.

Krueger H., Eddy N.B. and Sumwalt M. — *Public Health Reports*, 1941, *165*, N° 1.

Krupp P. and Marcel Monnier. — Inhibitary and excitatory action of intralaminary thalamus on single cortical neurous. *Experim. Neurology*, 1963, *7*, 24-34.

Kugelberg E. and Lindblom U. — The mecanism of pain in trigeminal neuralgia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1959, *22*, 36-43.

Kuhn R. — Du traitement des états dépressifs par un dérivé de l'imidobenzyle G 22.355. *Journ. Suisse Méd.*, 1957, *87*, 35-36, 1135-1140.

Kveim O., Setekleiv J. et Kaada B.R. — Diferential effects of hippocampal lesions on maze and passive avoidance learning in rats. *Expt. Neurol.*, 1964, *9*, 59-72.

Lalonde J.L. and Poirier L.J. — Study of various modalities of pain sensation in the monkey. *J. Comp. Neur.*, 1959, *112*, 185-202.

Larsson L.E. — Sensitization of the startle blink and non specific EEG response. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1960, *12*, p. 727-733.

Le Beau J. — Psychochirurgie et fonctions mentales. Masson, Paris, 1954, 429 p.

Le Beau J. — Anterior cingulectomy in man. *J. Neurosurg.*, 1954, *11*, 268-276.

Liberson W.T. and Akert K. — Electroenceph. *Clin. Neurophysiol.*, 1955, *7*, 211.

Lichtenstein P.E. — Studies of anxiety. I. The production of a feeding inhibition in dogs. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1950, *43*, 16-29.

Lichtenstein P.E. — Studies of anxiety. II. The effects of lobotomy on a feeding inhibition in dogs. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1950, *43*, 419-426.

Longo V.C. — Electroencephalographic atlas for pharmacological research. Effect of drugs on the electrical activity of the rabbit brain. Elsevier, Amsterdam, 1962.

Lorge I. — Physiological aspects of lethal shock. *Psychol. Bull.*, 1935, 32, 197.

Lovatt-Evans. — Principles of human physiology. Churchill, London, 1949.

Lumsden C.E. — The problem of correlation of quantitative methods and tissue morphology in the central nervous system (The distribution of cholinesterase). In Metabolism of the nervous system. Pergamon Press, London, 1953, pp. 91-100.

Lyon M. & Harrison J.M. — The effects of certain neural lesions in the rat on the reaction to a noxious stimulus. II. Septal nuclei and fornix components. *J. Comp. Neur.*, 1959, *111*, 115-132.

Mc Kenna A.E. — Les réactions psycho-physiologiques à la douleur. Edition Béatrice Nauwelaerts, Paris, 1963.

Mc Kensie J.S. and Beechey N.R. — The effects of morphine and pethidine on somatic evoked responses in the midbrain of the cat, and their relevance to analgesia. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 1962, *14*, 501-519.

Mc Kensie J.S. — The influence of morphine and pethidine on somatic evoked responses in the hippocampal formation of the cat. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1964, *17*, pp. 428-431.

Mc Leary R.A. — Response specificity in the behavioral effects of limbic system lesions in the cat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1961, *54*, 605-613.

Magoun H.V. — *In* Diffuse projection systems. Discussion. *EEG Clin. Neurophys.*, 1949, *1*, p. 429.

Magoun H.V. — The ascending reticular system and wakefulness. In Brain mechanisms and counsciousness, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1954.

Maker B.A. — A differential investigation of avoidance reduction versus hypermotility following frontal ablation. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1962, *55*, 449-454.

Martin W.R., Wickler A., Eades C.G. and Pescor F.T. — Tolerance to and physical dependence on morphine in rats. *Psychopharmacologia*, 1963 *4*, 247-260.

Maynert E.W. and Klingman G.I. — Tolerance to morphine. I. Effects on catecholamines in the brain and adrenal glands. *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, 1962, *135*, 285-295.

Mitchell J.F. — The spontaneous and evoked release of acetylcholine from the cerebral cortex. *J. Physiol.* (London), 1963, *165*, 98-116.

Miyasaka M., Kawamura H., Kato S., Nakamura Y. et Miyama T. — Effets of reticular and hypothalamic activating systems upon seizure discharges in neo, paleo and archi-cortical cortex. *Neurologia medico-chirurg.*, 1959, *1*, 273-275.

Monnier M. — Topic action of psychotropic drugs on the electrical activity of cortex, rhinencephalon and mesodiencephalon. In Psychotropic Drugs, Elsevier, Amsterdam, 1957, pp. 217-234.

Monnier M. et Romanowski W. — Les systèmes cholinoceptifs cérébraux. Actions de l'acétylcholine, de la physostigmine, pilocarpine et de GABA. *EEG. Clin. Neurophysiol.*, 1962, *14*, 486-500.

Morrisson R.S. and Dempsey E.W. — A study of thalamo-cortical relations. *Amer. J. Physiol.*, 1942, *135*, 281-292.

Morrisson R.S. and Dempsey E.W. — Mechanism of thalamo-cortical augmentation and repetition. *Amer. J. Physiol.*, 1943, *198*, 297-308.

Moruzzi G. and Magoun H.W. — Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1949, *1*, 455-473.

Muenzinger K.F. and Mize R.H. — The sensitivity of the white rat to electrical shock : threshold and skin resistance. *J. Comp. Psychol.*, 1933, *15*, 139-148.

Muenzinger K.F. and Waltz F.C. — An analysis of the electrical stimulus producing a shock. *J. Comp. Psychol.*, 1932, *13*, 157-171.

Mule S.J. and Woods L.A. — Distribution of N-C^{14} Methyl labeled morphine : I. In central nervous system of non-tolerant and tolerant dogs. *J. Pharmacol. and Exptl. Ther.*, 1962, *136*, 232-241.

Nachlas M. et Seligman A. — *Anat. Rec.*, 1949, 105, 677-695.

Noordenbos W. — Pain. Problems pertaining to the transmission of nerve impulses which give rise to pain. Elsevier, Amsterdam, London, 1959.

Norris F.H. and Lanauze H.E. — Generalized automatism evoked in cat from temporal depth electrodes. *EEG Clin. Neurophys.*, 1960, *12*, 887-894.

Nosal G., Radouco-Thomas S., Chaumontet J.-M. et Radouco-Thomas C. — Effet psychosogénique des analgésiques stupéfiants. Action de certains psycholeptiques. In Neuro-Psychopharmacology, Elsevier, Amsterdam, London, 1959, pp. 384-386.

Ochonisky J. et Soulairac A. — Etude clinique de l'imipramine (G 22.355/10 MG) dans les troubles mentaux de la sénilité ou au cours de la sénescence. *Ann. Méd. Psych.*, 161, *119*, 899-908.

Ogden T.E. — Cortical control of thalamic somato-sensory relay nuclei. *EEG Clin. Neurophys.*, 1960, *12*, 621-634.

Orkin L.R., Bergman P.S. and Nathansom. — Effect of atropine, scopolamine and demerol upon nervous system activity in humans. *Fed. Proc.*, 1954, *13*, 393.

Paoli F., Darcourt G. et Cossa P. — Note préliminaire sur l'action de l'imipramine dans les états douloureux. *Revue Neurologique*, 1960, *102*, 503-504.

Papez. — A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psych.*, 1937, *38*, 725-743.

Passouant P., Passouant-Fontaine Th. et Cadilhac (J.) (a). — Hippocampe et réaction d'éveil. *C.R. Soc. Biol.*, 1955, *149*, p. 164-166.

Passouant P., Cadilhac J. et Passouant-Fontaine Th. (b). — Influence au cours du sommeil spontané de la stimulation électrique réticulaire et des stimuli sensoriels sur les rythmes hippocampiques du chat. *J. Physiol.*, Paris, 1955, *47*, 715-718.

Petsche H. & Stumpf C.H. — Topographic and toposcopic study of origin and spread of the regular synchronized arousal pattern in the rabbit. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1960, *12*, 589-600.

Phillips R.E. — « Wildness » in the Mallard Duck : Effects of brain lesions and stimulation on « escape behavior » and reproduction. *J. Comp. Neurol.*, 1964, *122*, 139-155.

Pinto Corrado A. et Longo V.G. — An electrophysiological analysis of the convulsant action of morphine, codeine and thebaïne. *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1961, *132*, 255-269.

Pletscher A. and Gey K.F. — Action of imipramine and amitriptyline on cerebral monoamines as compared with chlorpromazine. *Med. Exp.*, 1962, *6*, 165-168.

Poirier L.J. and Bertrand C. — Experimental and anatomical investigation of the lateral spino-thalamic and spino-tectal tracts. *J. Comp. Neur.*, 1955, *102*, 745-758.

Poncelet P. — Convergence des fibres cholinergiques et non cholinergiques sur les cellules pyramidales ammoniques et les grains du fascia dentata. *Acta Neurol. Belg.*, 1960, *60*, 631-637.

Reynolds A.K. and Randall L.O. — Morphine and allied drugs. University of Toronto Press, 1959.

Richter D. et Croft P.G. — *Biochem. J.*, 1942, 36, 746-57.

Rinaldi F. et Himwich H.E. — Alerting responses and actions of atropine and cholinergics drugs. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1955, *73*, 387-395.

Rinaldi F. et Himwich H.E. — Cholinergic mechanism involved in fonction of mesodiencephalic activating system. *Arch. Neurol. Psych.*, 1955, *73*, 396-402.

Rose J.E. and Woolsey C.N. — Structure and relations of limbic cortex and anterior thalamic nuclei in rabbit and cat. *J. Comp. Neurol.*, 1948, *89*, 279-340.

Rose J.E. and Woolsey C.N. — Organization of the mammalian thalamus and its relationship to the cerebral cortex. *EEG Clin. Neurophys.*, 1949, *1*, 391-404.

Rosvold H.E., Mirsky A.F. & Pribram K.H. — Influence of amygdalectomy on social behavior in monkeys. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954, *47*, 171-178.

Rothfield L. and Harman P.J. — On the relation of the hippocampal-fornix system, to the control of rage responses in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 1954, *101*, 265-282.

Sadowski B. et Longo V.G. — Electroencephalographic and behavioral correlates of an instrumental reward conditionned response in rabbits. A physiological and pharmacological study. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1962, *14*, 465-476.

Sager O. et Butkhuzi S. — Electrographical study of the relationship between the dorsomedian nucleus of the thalamus and the rhinencephalon (Hippocampus and amygdala). *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1962, *14*, 835-846.

Schallek W. et Kuehn A. — Effects of drugs on spontaneous and activated EEG of cat. *Arch. in Intern. Pharmacodynamie*, 1959, *120*, 319-333.

Schaller W. and Walz D. — Effects of d. emphetamine on the electro-encephalogram of the dog. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1953, *82*, 715-719.

Schreiner L. and Kling A. — Behavioral changes following rhinencephalic injury in cats. *J. Neurophysiol.*, 1953, *16*, 643-659.

Schreiner L., Mc Krioch D., Petchel C. and Masserman J.H. — Behavioral changes following thalamic injury in cat. *J. of Neurophysiol.*, 1953, *16*, 234-246.

Showers M.J.C. — The cingulate gyrus, additional motor area and cortical autonomic regulator. *J. Comp. Neurol.*, 1959, *112*, 231-287.

Silvestrini B. et Longo V.C. — Selective activity of morphine on the EEG arousal reaction to painful stimuli. *Experientia*, 1956, *12*, 436-437.

Siminoff R. and Saunders P.R. — Effect of morphine on the uptake and oxydation of glucose by rabbit brain. *J. of Neurochemistry*, 1960, *5*, 354-358.

Skultery F.M. — The behavioral effects of destructive lesions of the periacueductal gray matter in adult cats. *J. Comp. Neurol.*, 1958, *110*, 337-366.

Sloan J.W., Brooks J.W., Eisenman A.J. and Martin W.R. — The effect of addition to an abstinence from morphine on rat tissue cathecolamine and serotononine levels. *Psychopharmacologia*, 1963, *4*, 261-270.

Smith O.A., Mc Farland W.L. and Teitelbaum H. — Motivational concommitants of eating elicited by stimulation of the anterior thalamus. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1961, *54*, 484-488.

Sonnenschein R.R. and Ivy A.C. — Failure of oral antipyretic drugs to alter normal human pain threshold. *J. Pharmacol.*, 1949, *97*, 308-313.

Soulairac A. — La physiologie d'un comportement : l'appétit glucidique et sa régulation neuro-endocrinienne chez les rongeurs. *Bull. Biol. France-Belgique*, 1947, *81*, 273-432.

Soulairac A. — Les régulations psycho-physiologiques de la faim. *J. Physiol.*, Paris, 1958, *50*, 663-783.

Soulairac A. — Le rôle de l'adrénaline dans la régulation des activités du système nerveux central. V[e] Réunion des Endocrinologistes de Langue Française, Masson, Paris, 1959, p. 381-412.

Soulairac A. — Sur la participation des mécanismes régulateurs de la vigilance dans le contrôle du comportement alimentaire. XII Intern. Congr. Physiol. Sci., Leiden, 1962.

Soulairac A. et Soulairac M.-L. — Action de l'amphétamine, de l'adrénaline et de l'atropine sur le comportement sexuel du rat mâle. *J. Physiol.*, Paris, 1957, *49*, 381-385.

Soulairac A. — Action de l'insuline, de l'atropine et de l'amphétamine sur le comportement alimentaire du rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1959, *153*, pp. 1962-1965.

Soulairac A., Charpentier J. et Soulairac M.-L. — Sur une nouvelle technique d'appréciation quantitative de l'activité cholinestérasique du tissu cérébral. *J. Physiol.*, Paris, 1964, *56*, 652-653.

Soulairac M.-L. — Etude expérimentale des régulations hormono-nerveuses du comportement sexuel du rat mâle. *Ann. Endocrinologie*, 1962, *24*, N° 3, Suppl. 1-98.

Stamm J.-S. — The functions of the median cerebral cortex in material behavior of rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954, *47*, 347-356.

Steiner W.G. — Electrical activity of rat brain as a corrolate of primary drive. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1962, *14*, 233-243.

Stone C.P. — Wildness and savageness in rats of different strains. In Studies, in *The dynamics of behavior*. Chicago Univ. Press, 1935, p. 3-35.

Strer J.M. and Smith K. — Frontal lobotomy and the elimination of conditioned anxiety in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1955, *48*, 126-129.

Stumpf C., Petsche H. et Gogolak G. — The signifiance of the rabbit's septum as a relay station between the raidbrain and the hypocampus. II. The differential influence of drugs upon both the septal cell firing pattern and the hippocampus theta activity. *EEG Clin Neurophysiol.*, 1962, *14*, 212-219.

Szasz T.S. — Pain and pleasure. A study of bodily feelings. Basic Books, New-York, 1957.

Tadayasu Ban et Fumiko Omukao. — Experimental studies of the fiber connection of the amygdaloid nuclei in the rabbit. *J. Comp. Neurol.*, 1959, *113*, 245-279.

Takemori A.E. — Studies on cellular adaptation to morphine and its reversal by nalorphine in cerebral cortical slices of rat. *J. Pharmacol. and Exptl. Therap.*, 1962, *135*, 89-93.

Tatum A.L., Seevers M.H. and Collins K.H. — *J. Pharmacol. and Expt. Therap.*, 1929, 36, 447.

Thomas G.J., Fry W.J., Slotnick B.M. and Krieckhaus. — Behavioral effects of mammillothalamic tractotomy in cats. *J. Neurophysiol.*, 1963, *26*, 857-876.

Thomas G.J. and Otis L.S. — Effects of rhinencephalic lesions on conditionning of avoidance responses in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1958, *51*, 130-134.

Thompson R.M.S. — Cholinestérases. *British Med. Bull.*, 1953, *9*, 2, 138-141.

Tissot R. et Monnier M. — Dualité du système thalamique de projection diffuse (antagonisme du système thalamique recrutant et du système réticulaire ascendant). *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1959, *11*, 675-686.

Tryon R.C., Tryon C.M. and Kuznet S.G. — Studies in individual differences in maze ability ratings and other measures of initial inanimate objects. *J. Comp. Psychol.*, 1941, *32*, 417-473.

Ursin H. and Kaada B.R. — Functional localization within the amygdaloid complex in the cat. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1960, *12*, 1-20.

Van Andel H. and Ernst A.M. — Tryptamin-Katatonie, eine cholineggische Hypofunktion im zentralen Nervensystem. *Psychopharmacologia*, 1961, *2*, 461-466.

Van Proosdij-Hartzema E.G. and De Jongh D.K. — A series of potent analgesics. *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.*, 1957, *5*, 398-405.

Walker P.M.B. and Richards B.M. — Quantitative microscopical techniques for single cells. *The Cell., Vol. 1.* Academic Press London, 1959, pp. 91-138.

Way J.S. — An oscillographic study of afferent connections of the hippocampus in the cat. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1962, *14*, 78-89.

White J.C. et Sweet W.H. — Pain its mechanisms and neurosurgical control. Charles C. Thomas, 1955, Springfield.

White R.P. and Boyajy L.D. — Comparison of physostigmine and amphetamine in antagonizing of EEG effects of CNS depressants. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.-Y.), 1959, *102*, 479-483.

Wikler A. — Sites and mechanism of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 1950, *2*, 435-506.

— Pharmacological dissociation of behaviour and EEG « Sleep pattern » in dogs : morphine, N-allyl-morphine and atropine. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1952, *79*, 261-265.

Wilson T.B. — Inhibition of acetylcholinesterase. In Enzymes and drug action. Ciba Foundation Symposium, Churchill, London, 1962.

Wolff H.G., Hardy J.P. and Goodell H. — Measurement of the effect on pain threshold of acetylsalycilic acid, an analysis of the relation to the pain experience. *J. Clin. Investigation*, 1941, *20*, 63-80.

Wolff H.G. and Wolf S. — Pain, Charles C. Thomas, Springfield, 1958.

Wright C.I. and Sabins J.C. — The inactivation of cholinesterase by morphine, codeine, dilandid and desomorphine. *J. Pharmacol. and Expt. Therap.*, 1943, *78*, 373-385.

Zeller E.A. et Bissegger A. — *Helv. Chim. Acta*, 1943, 26, 1619.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Aspects récents de la physiologie des synapses

Vu et approuvé :
Paris, le 22 Septembre 1965
Le Doyen de la Faculté des Sciences
Marc ZAMANSKY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
Jean ROCHE.

LIBRAIRIE ARNETTE, à Paris
N° d'édition 39/1965

Imp. Bosc Frères, Lyon - Dépôt légal n° 3636 - 4e trimestre 1965